

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA

UNIDAD DE POSGRADO

**“PORTOGRAFÍA FLUORESCÉINICA EN CUYES
(*Cavia porcellus*)”**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magister en Salud Animal

AUTOR

Ursula Liliana Bezold Arnillas

ASESOR

Alfonso Chavera Castillo

Lima – Perú

2014

DEDICATORIA

A LA MEMORIA DE LOS DOCTORES KENNETH
CAMPOS GRACE Y PEDRO YI ARAUJO, GRANDES
MAESTROS, COLEGAS Y AMIGOS.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermano por su continuo apoyo en el desarrollo de mi carrera profesional.

Al Dr. Alfonso Chavera Castillo, asesor de esta tesis, por todas sus enseñanzas y apoyo en el desarrollo de esta investigación.

A la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Ricardo Palma, por las facilidades prestadas para llevar a cabo la fase experimental del estudio.

A mis alumnos de la Universidad Ricardo Palma que colaboraron durante las cirugías y el cuidado de los animales: Rosalyn Bravo, Diana Cedamano, Alexeivich Cucho, Diana Figueroa, Mario Pauta, Leonardo Rodríguez, Taisa Stefan y Emily Villar.

A mis colegas Fabiola Serra, Yanaisa Millares y Fabiola Calderón por haber colaborado con la adquisición y préstamo de materiales para este estudio.

Al Dr. Néstor Falcón por su invaluable ayuda en el procesamiento estadístico.

A Franco y Taisa por su amistad, apoyo y por acompañarme en la sustentación de esta tesis.

Y a todos aquellos que me apoyaron de distintas maneras durante este tiempo y que se alegran por cada uno de mis logros.

INDICE DE CONTENIDO

	Página
AGRADECIMIENTOS.....	ii
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE CUADROS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE ANEXOS	x
INTRODUCCION.....	1
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1. Fluoresceína	3
2.2.1. Usos de la fluoresceína en Medicina Veterinaria.....	4
2.2.1.1. Fluoresceína y oftalmología.....	4
2.2.1.2. Fluoresceína y cirugía veterinaria.....	6
2.2.1.2.1. Cirugía intestinal.....	6
2.2.1.2.2. Cirugía plástica reconstructiva.....	7
2.2.1.2.3. Detección de uroperitoneo.....	8
2.2.1.3. Otros usos en la práctica veterinaria.....	8
2.1.2. Aplicaciones en Medicina Humana.....	9
2.1.2.1. Evaluación de la función pancreática.....	9
2.1.2.2. Detección de fístulas de líquido cefalorraquídeo.....	9
2.1.2.3. Evaluación intraoperatoria de anastomosis	
coronarias (bypass).....	10
2.1.2.4. Cirugía de la enfermedad varicosa.....	10
2.1.2.5. Enfermedades del tracto urinario inferior.....	10
2.2. Anatomía del sistema venoso portal.....	11
2.2.1. Vena porta del cuy.....	11
2.2.2. Anatomía del hígado del cuy.....	12
2.2.2.1. Anatomía microscópica del hígado del cuy.....	14
2.2.3. Sistema biliar del cuy.....	15
2.3. Patologías del sistema venoso portal.....	16
2.3.1 Comunicaciones vasculares portosistémicas.....	16

2.3.2 Trombosis de la vena porta.....	19
2.3.3. Otras patologías del sistema venoso portal.....	21
2.4 Técnicas diagnósticas de patologías del sistema venoso portal.....	22
2.4.1 Radiografía simple.....	23
2.4.2. Radiografía angiográfica: angiografía abdominal y portografía	23
2.4.3 Ultrasonografía.....	25
2.4.3.1. Ultrasonografía bidimensional en escala de grises.....	26
2.4.3.2 Ultrasonografía Doppler.....	27
2.4.4 Escintigrafía o Gammagrafía nuclear.....	28
MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
3.1. Lugar de ejecución y período de duración.....	30
3.2. Descripción del material experimental.....	30
3.2.1. Animales.....	30
3.2.2. Soluciones experimentales y medicamentos.....	31
3.2.2.1. Fluoresceína sódica.....	31
3.2.2.2. Suero fisiológico estéril.....	31
3.2.2.3. Fármacos anestésicos.....	31
3.2.2.4. Otros fármacos.....	31
3.2.3. Otros materiales.....	32
3.3 Métodos.....	33
3.3.1 Grupos experimentales y soluciones a utilizar.....	33
3.3.2 Procedimientos en los animales.....	34
3.3.2.1 Procedimiento anestésico.....	34
3.3.2.2 Procedimiento quirúrgico y experimento.....	34
3.3.2.3. Manejo postquirúrgico.....	37
3.3.3. Registro de datos.....	38
3.3.4. Análisis de datos.....	39
3.4. Consideraciones éticas.....	39
RESULTADOS.....	45
4.1. Área de tinción.....	45
4.2. Intensidad de tinción.....	46
4.3. Tiempo a la máxima tinción del hígado.....	46
4.4. Tiempo de excreción en orina.....	47

DISCUSIÓN	53
CONCLUSIONES	56
RECOMENDACIONES.....	57
LITERATURA CITADA.....	58
ANEXOS.....	63

RESUMEN:

La finalidad del presente estudio fue desarrollar un nuevo procedimiento de portografía en cuyes (*Cavia porcellus*) mediante el empleo de fluoresceína sódica como tinción. Se utilizaron 20 cuyes machos en buen estado de salud, procedentes de un mismo criadero, con 10-16 semanas de edad y peso mínimo de 700 gramos, distribuidos aleatoriamente en 4 grupos experimentales A (control), B, C y D, recibiendo como tratamiento Cloruro de Sodio al 0,9%, fluoresceína sódica al 0,1%, fluoresceína sódica al 0,5% y fluoresceína sódica al 1%, respectivamente. Dichos animales fueron intervenidos mediante celiotomía para exponer el hígado y las asas intestinales. Se procedió a exteriorizar el yeyuno distal y el íleon observando los vasos mesentéricos en búsqueda de una vena yeyunal lo suficientemente recta como para poder insertar el catéter. La selección del punto de inserción se hizo en función a la forma, diámetro y accesibilidad, siendo lo más próximo posible al borde intestinal mesentérico y se colocó un catéter número 24 USP dentro de la luz del vaso seleccionado y se inyectó la tinción de contraste correspondiente a cada grupo experimental en dosis de 2 ml/kg de peso vivo, registrándose hora de inoculación y observando la tinción en ambiente oscurecido bajo la luz de la lámpara de Wood. Para cada caso se evaluaron el área y la intensidad de tinción del parénquima hepático, el tiempo transcurrido a la máxima tinción del hígado y el tiempo de su excreción en orina. El análisis estadístico reveló la diferencia existente entre los tres grupos que recibieron fluoresceína (grupos B, C y D) frente al grupo control (grupo A) para las cuatro variables en estudio. La comparación de los tres grupos tratados con fluoresceína (B, C y D) entre sí reveló que no existía diferencia significativa para las variables área de tinción y tiempo a la máxima tinción del hígado. Con respecto a la intensidad de tinción, no se encontró diferencia entre los grupos C y D, pero sí existe diferencia entre dichos grupos frente al grupo B. Respecto a la excreción en orina, todos los animales que recibieron Fluoresceína la eliminaron visiblemente en orina al examen con lámpara de Wood dentro de las 16 horas subsiguientes a la inoculación. La comparación estadística entre los grupos B, C y D no reveló diferencias concluyentes, observándose diferencia significativa solo entre los grupos B y C. Se concluye que la inoculación de soluciones de fluoresceína sódica a través de una vena yeyunal tributaria de la vena porta, independientemente de la dilución, tiene una alta distribución en el hígado; las concentraciones de 0,5% y 1% son igualmente eficaces al lograr el máximo nivel de intensidad de tinción. El tiempo transcurrido a la máxima tinción del hígado es independiente de la concentración de fluoresceína utilizada y todos los animales inoculados logran la excreción completa de la fluoresceína inyectada dentro de las primeras 16 horas. Finalmente debe mencionarse que no se verificaron reacciones adversas ni muertes durante el proceso experimental, lo cual sugiere la inocuidad y seguridad del empleo intravenoso portal de soluciones de fluoresceína sódica en cuyes.

Palabras clave: portografía, cuyes, *Cavia porcellus*, fluoresceína sódica.

ABSTRACT:

This research was done to develop a new portographic technique in guinea pigs (*Cavia porcellus*) using sodium fluorescein as dye. 20 male healthy guinea pigs, between 10 to 16 weeks old and with a minimal weight of 700 g were used. Those animals were distributed in four experimental groups (A,B,C and D), and they received as treatment Sodium Chloride 0,9% for control group (A), Sodium fluorescein 0,1% (B), 0,5% (C) and 1% (D), respectively. The guinea pigs had abdominal surgeries in order to expose the liver and the small bowel. The distal jejunum and ileon were exposed to search an adequate jejunal vein to insert the intravenous catheter. The anatomical point of inoculation was selected based in shape, diameter, and accessibility of the vein, as next to the mesenteric border of the bowel as possible. A catheter size of 24 USP was used to inject the solution treatment according to the experimental group using doses of 2 ml/kg, and the hour of inoculation was registered. Direct observation of the Surface of the liver was evaluated for each animal under the ultraviolet light of a Wood's lamp. The intensity of the coloration of the liver, the area of distribution of the tincture in the liver parenchyma, the time to obtain the largest area of coloration of the liver and the time to excrete the entire fluorescein dye in urine were evaluated. The statistic shows the difference that exists among the three groups that received any of the fluorescein solutions (B, C, and D groups) against the control group (A) for each of the four variables of the study. The comparison among the three groups treated using fluorescein shows no difference among B, C and D groups for the variables area of distribution of the tincture in the liver parenchyma and time to obtain the greatest area of coloration of the liver. When the intensity of the coloration of the liver was studied, we found there were no differences between C and D groups and there were difference between those groups against B group (whom received the less concentrated solution of fluorescein). The time of total excretion of fluorescein dye in urine was analyzed; we found that all guinea pigs visibly excreted the fluorescein dye in urine under the ultraviolet light of Wood's lamp in the course of 16 hours post inoculation, without definitive differences among B, C and D groups. Only the comparison between B and C groups showed significative difference. We conclude that the injection of sodium fluorescein solutions through a jejunal vein as tributary of portal venous system has a high tinctional distribution in the liver, independently of the dye dilution used; dilutions of 0,5% and 1% of sodium fluorescein are equally useful to obtain a high intensity of coloration of the liver. The time to obtain the major area of coloration of the liver parenchyma was the same independent of the dilution of the dye used, and every guinea pig of this study excreted the fluorescein dye in urine in the course of 16 hours post inoculation. Additionally, none of guinea pigs of this study died during the experimental research; it was suggested that sodium fluorescein dye is secure to be used by intravenous injection in guinea pigs.

Key words: portography, guinea pigs, *Cavia porcellus*, sodium fluorescein.

LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro 1:	
Hallazgos para cada una de las variables por grupo experimental de cuyes (<i>Cavia porcellus</i>) inoculados por vía portal con fluoresceína	48
Cuadro 2:	
Resumen de los resultados para las pruebas de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney para la variable área de tinción.....	49
Cuadro 3:	
Resumen de los resultados para las pruebas de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney para la variable intensidad de tinción.....	50
Cuadro 4:	
Resumen de los resultados para las pruebas de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney para la variable tiempo a la máxima tinción del hígado.....	51
Cuadro 5:	
Resumen de los resultados para las pruebas de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney para la variable tiempo de excreción en orina ...	52

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Primera parte del procedimiento quirúrgico-experimental.....	40
Figura 2: Segunda parte del procedimiento quirúrgico experimental.....	41
Figura 3: Evaluación del área de tinción del parénquima hepático en los animales del estudio.....	42
Figura 4: Evaluación de la intensidad de tinción.....	43
Figura 5: Visualización de la excreción de la fluoresceína en orina, bajo la luz de la lámpara de Wood.....	44

LISTA DE ANEXOS

	Página
Anexo 1: Animales del estudio, según grupo experimental, con sus respectivos pesos prequirúrgicos y la fecha en que fueron intervenidos..	64
Anexo 2: Valores numéricos asignados a las variables cualitativas para la ejecución de las pruebas estadísticas.....	65
Anexo 3: Análisis estadístico no paramétrico de Kruskall Wallis para las cuatro variables del estudio y los cuatro grupos experimentales.....	66
Anexo 4: Análisis estadístico no paramétrico de Kruskall Wallis para las cuatro variables del estudio y los grupos experimentales B, C y D.....	67
Anexo 5: Análisis estadístico no paramétrico U de Mann-Whitney para las cuatro variables entre los grupos experimentales B y C.....	68
Anexo 6: Análisis estadístico no paramétrico U de Mann-Whitney para las cuatro variables entre los grupos experimentales B y D.....	69
Anexo 7: Análisis estadístico no paramétrico U de Mann-Whitney para las cuatro variables entre los grupos experimentales C y D.....	70

INTRODUCCION

El diagnóstico oportuno de patologías del sistema venoso portal en animales de compañía es complejo e involucra la realización de una serie de pruebas que no siempre aportan los datos suficientes para confirmar el diagnóstico (Fossum *et al.*, 1999; Bradbury *et al.*, 2002).

Los métodos de diagnóstico por imagen comunes en nuestro medio son la radiología y la ultrasonografía convencional o bidimensional. La radiología aporta escasa información y en ningún caso es concluyente; la ultrasonografía eventualmente puede evidenciar la existencia de puentes vasculares o fístulas arterio-venosas, pero depende de la calidad de imagen del equipo, de la habilidad del operador, y tiene como inconveniente la presencia de gas a nivel del tracto digestivo que obstaculiza la adecuada obtención de imágenes (Johnson y Sherding, 1996; Fossum *et al.*, 1999, Bradbury *et al.*, 2002).

El método más sensible para el diagnóstico de cortocircuitos portosistémicos es la escintigrafía o gammagrafía nuclear con tecnecio radiactivo (Fossum *et al.*, 1999; Lamb y Daniel, 2002). Sin embargo, esta prueba no sólo es compleja y costosa, sino que no está disponible en nuestro medio para los Médicos Veterinarios, siendo escasos los

hospitales o clínicas para humanos que cuentan con este método, pero no son accesibles para las mascotas.

La literatura menciona a la angiografía del sistema venoso portal o portografía como herramienta de rutina para el diagnóstico de patologías del sistema venoso portal; sin embargo, la angiografía abdominal ha sido usada más como método de investigación que como método diagnóstico en Medicina Veterinaria clínica (Suter, 1975). La portografía es una técnica invasiva y clásicamente requiere el uso de material de contraste yodado, el cual es potencialmente nefrotóxico (Bradbury *et al.* 2002).

Clásicamente los Médicos Veterinarios han preferido realizar la laparotomía exploratoria antes que realizar la angiografía, ya que pueden aprovechar la laparotomía para corregir algún defecto anatómico. Sin embargo, por experiencia de la autora, la identificación operatoria de alteraciones en el sistema venoso portal es complicada; requiere una exploración minuciosa lo cual prolonga el tiempo anestésico e incrementa el riesgo quirúrgico.

Por otro lado, la fluoresceína sódica ha sido utilizada ampliamente en la investigación y en diversos campos de la medicina. En Medicina Veterinaria se ha empleado básicamente como herramienta de ayuda en el diagnóstico oftálmico, especialmente a través de la aplicación tópica, la cual es sencilla, segura y de bajo costo. Sin embargo, se ha dejado de lado otros usos ampliamente documentados por la literatura, como son las técnicas angiográficas, que más allá del uso en oftalmología, permiten la evaluación de la perfusión sanguínea en diferentes órganos, siendo de gran ayuda en la cirugía interna y en la externa reconstructiva.

El presente trabajo está orientado a diseñar un procedimiento de portografía mediante el uso de la fluoresceína sódica para evaluar su distribución en el parénquima hepático, utilizando como modelo experimental al cuy (*Cavia porcellus*). Los resultados obtenidos podrán aprovecharse en investigaciones futuras y extrapolarse al diagnóstico de patologías del sistema venoso portal en otras especies animales.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Fluoresceína

La fluoresceína es una sustancia fluorescente usada como una tinción no tóxica de rápida difusión en el espacio extracelular tras la inyección endovenosa. Ha sido ampliamente utilizada para predecir la viabilidad de la microcirculación (Alpert y Vasconez, 1980). Fue utilizada por primera vez por Paul Ehrlich en 1882. En 1942 Lange y Boyd la utilizaron para determinar los tiempos de circulación. En décadas más recientes ha sido ampliamente utilizada en oftalmología para angiografías de la retina, así como en el campo de la cirugía para la determinación de la viabilidad tisular (Alpert y Vasconez, 1980).

La fluoresceína es un tinte naranja que cambia a verde en condiciones alcalinas (por ejemplo, en contacto con suero fisiológico o con la película lagrimal). Es altamente lipófoba e hidrófila de forma que cuando se aplica a la superficie del ojo no se mantendrá en contacto con las membranas celulares (que contienen lípidos) del epitelio corneal, sino que se adherirá y será absorbida por cualquier porción de estroma corneal expuesto. Es por ello de su gran valor para el diagnóstico clínico de úlceras corneales.

La fluoresceína se detecta en concentraciones mínimas especialmente si se observa con luz ultravioleta (lámpara de Wood) (Petersen-Jones y Crispin, 1999).

En los perros, la sustancia no parece ser tóxica a una dosis de 10 a 15 mg/kg de peso vivo; la toxicidad aguda sólo se desarrolla con la administración de 400 mg/kg. de peso vivo repetida cada 48 horas durante 28 días. La infusión IV produce una amplia distribución en minutos; la excreción urinaria total se produce en 24 a 36 horas (Cimino Brown, 2006).

La incidencia de reacciones alérgicas es de 0.6% en un extenso número de casos. La mayor parte de las veces estas reacciones se expresan sólo con urticaria; ocasionalmente se han reportado casos de anafilaxia. Los vómitos y las náuseas pueden presentarse si la droga es administrada demasiado rápido a los pacientes despiertos (Alpert y Vasconez, 1980).

2.1.1. Usos de la fluoresceína en Medicina Veterinaria:

2.1.1.1 Fluoresceína y Oftalmología

En el Perú la fluoresceína sódica es utilizada casi exclusivamente para evaluar la integridad de la superficie de la córnea, ya sea mediante la utilización de gotas o tiras embebidas con el colorante. Además es útil en la determinación de defectos corneales con salida de humor acuoso; para valorar la función del drenaje nasolacrimal, la integridad de la barrera hemato-humor acuoso y los índices de reproducción de humor acuoso (fluorofotografía) y en la angiografía del segmento posterior ocular. Es relativamente no tóxica, aunque su administración sistémica puede producir hipersalivación y emesis poco frecuentes (alrededor del 5%) en perros (Gelatt, 2007).

La fluoresceína también es útil para realizar angiografías de fondo de ojo. El sistema vascular y la integridad de la barrera hemato-ocular pueden observarse mediante oftalmoscopia directa empleando una luz de onda excitadora (azul) y un filtro de barrera apropiado (amarillo) 5- a 15 segundos tras la inyección intravenosa de fluoresceína (0.1 ml/kg de una solución al 10%). La técnica es útil para valorar los

cambios inflamatorios o neovasculares. La fotografía secuencial permite observar el proceso de llenado coroideo y el llenado arteriovenoso de la retina (Petersen-Jones y Crispin, 1999; Peiffer y Petersen-Jones, 2002).

La fluoresceína también se ha utilizado para evaluar el tiempo de ruptura de la película lacrimal. La disminución del número de células caliciformes a nivel conjuntival origina inestabilidad de la película lagrimal, produciéndose una queratitis superficial a pesar de la presencia de suficiente lágrima acuosa, debido a una lenta difusión de los lípidos de superficie a través del componente acuoso (Petersen-Jones, y Crispin, 1999). El tiempo de ruptura lacrimal (BUT: *break-up time*) informará sobre la mucina de la película lacrimal. El BUT con fluoresceína se mide manteniendo los párpados abiertos tras instilar fluoresceína en la lágrima y observando el ojo bajo lámpara de Wood hasta que se forme el primer punto negro, señal de rotura de la película lagrimal. El BUT normal es de aproximadamente 20 segundos. En la deficiencia de mucina, el BUT está por debajo de 5 segundos. El resultado podrá confirmarse por biopsia conjuntival, que demostrará una reducción del número de células caliciformes por células epiteliales (Peiffer y Petersen-Jones, 2002).

Finalmente, la aplicación de fluoresceína sódica en forma de gotas oculares también es útil para evaluar la permeabilidad de los conductos nasolacrimales (Baraboglia, 2009). La prueba más sencilla es el denominado test de aclaramiento o test de Jones, que consiste en instilar una gota de fluoresceína en el saco conjuntival, esperándose un aclarado completo 5 minutos tras la aplicación en pacientes con vías lacrimales sanas. Esta prueba tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%. Para la prueba de Jones modificado se instila igualmente una gota de fluoresceína en el fondo del saco conjuntival, y pasados unos minutos se comprueba su paso a la fosa nasal mediante unos aplicadores (Puertas y Sevilla, 2002). El uso de una luz de Wood permite la mejor detección de la fluorescencia de la tinción en la narina (Peiffer y Petersen-Jones, 2002).

2.1.1.2. Fluoresceína y Cirugía Veterinaria

2.1.1.2.1 Cirugía Intestinal

La fluoresceína ha sido utilizada para detectar la viabilidad de segmentos intestinales. Intraquirúrgicamente, la determinación precisa de la viabilidad intestinal es difícil, siendo frecuente sobre o subestimar la cantidad de intestino que se puede recuperar posterior a un daño isquémico. En modelos experimentales caninos, factores clínicos tales como la presencia de peristalsis, pulsaciones vasculares y color intestinal no necesariamente se correlacionan con la gravedad histológica del daño intestinal o la sobrevida del animal (Cimino Brown, 2006).

La tinción con fluoresceína ha ganado popularidad como método práctico, seguro y de bajo costo para determinar la viabilidad gastrointestinal. Se administra una solución al 10% de fluoresceína en dosis 1 ml/5 kg de peso vivo por vía IV a partir de cualquier vena periférica. Al cabo de dos minutos se observan todos los tejidos utilizando una lámpara de luz ultravioleta (de Wood). Las áreas intestinales se consideran viables si se observa una fluorescencia uniforme, lisa, verde y brillante, o un patrón fluorescente de granulado fino con áreas sin fluorescencia no mayores de tres milímetros. Las áreas no viables están representadas por zonas no fluorescentes de más de tres milímetros o completamente no fluorescentes (Ellison, 1993).

La evaluación fluoresceínica de la viabilidad intestinal tras la aplicación endovenosa del colorante obtuvo una sensibilidad en la detección de isquemia de hasta el 100% en ratas, con una especificidad del 92% frente a la observación clínica que obtuvo una sensibilidad de 76% y especificidad del 92% (Akçakaya *et al.*, 2000).

En estudios donde se comparó la eficacia de la fluoresceína frente al doppler pulsátil de la superficie intestinal y la observación clínica en la determinación de la viabilidad intestinal, la fluoresceína resultó más sensible, específica, predictiva y más exacta que estos métodos (Bulkley *et al.* 1981). Sin embargo, algunos investigadores

han considerado que si bien la fluoresceína es más fiable que la observación clínica, la determinación doppler podría ser más exacta (Freeman *et al.*, 1988).

Estudios recientes han probado la de terminación computarizada de fluoresceína de los segmentos intestinales (fluorometría computarizada) frente a la observación clínica y la medición de la saturación de oxígeno a nivel intestinal por oximetría de pulso. Los dos métodos técnicos fueron igualmente buenos, aunque la oximetría de pulso resultó más fácil de llevar a cabo dentro del mismo acto quirúrgico (Miclaus *et al.* 2006).

El uso de fluoresceína para detectar la viabilidad intestinal no sólo sirve intraoperatoriamente, sino que es útil en la fase prequirúrgica conjuntamente a la exploración laparoscópica, para lo cual se utilizan filtros especiales con el fin de obtener un efecto similar al de la lámpara de Wood (Páral *et al.* 2009). Igualmente puede ser utilizada para el examen laparoscópico postquirúrgico, permitiendo la evaluación de la viabilidad de las anastomosis intestinales (Slutzki *et al.* 1996; Paral *et al.* 2007).

La fluoresceína también se ha utilizado para determinar el desarrollo de circulación colateral en segmentos intestinales aislados quirúrgicamente del mesenterio, determinando la viabilidad de estos segmentos, siendo de mayor utilidad y practicidad que la inyección de contrastes radiopacos y la histopatología, añadiendo a estas ventajas su bajo costo. La ventaja es que permite la observación directa y al instante, así como su inmediata documentación fotográfica, si fuese necesario para alguna investigación posterior (Chandrasekharam *et al.* 2007).

2.1.1.2.2. Cirugía plástica reconstructiva

La inyección endovenosa de fluoresceína resultó útil para evaluar la vascularización de colgajos musculocutáneos en cirugía plástica reconstructiva, como por ejemplo en injertos de piel y resoluciones de mastectomías (Erol y Spira, 1980). Además ha sido usada para determinar los límites de amputaciones en pacientes con enfermedad vascular periférica, siendo de especial utilidad en diabéticos (Alpert y Vasconez, 1980).

La fluoresceína también se ha utilizado para evaluar la viabilidad de tejidos en casos de quemaduras mediante la exposición a la lámpara de Wood, permitiendo diferenciar el grado de profundidad de las lesiones en casos de quemaduras por calor (Robles y Briz, 2001). Sin embargo, en ocasiones el tejido viable puede estar oculto en medio de las escaras; además la fluoresceína puede ser afectada por la función renal y el escape capilar (Lara *et al.* 2006).

La utilidad de la fluoresceína abarca incluso la detección de lesiones en piel de peces, habiéndose determinado que la exposición de peces a la concentración de 0.1 mg. de fluoresceína por mililitro de agua por tres minutos es suficiente para identificar ulceraciones que no son apreciables a simple vista (Noga y Udomkusonsri, 2002).

2.1.1.2.3. Detección de uroperitoneo:

La instilación de fluoresceína sódica a través de un catéter uretral es útil para confirmar el diagnóstico del uroperitoneo. En forma cerrada, si tras la administración uretral de fluoresceína se obtiene mediante lavado peritoneal una muestra de líquido con presencia de colorante, se confirma el diagnóstico (Kovac *et al.*, 2000; Spirito, 2004).

2.1.1.3. Otros usos en la práctica veterinaria:

En medicina felina, la fluoresceína sódica administrada oralmente puede ser de ayuda para identificar a un determinado individuo dentro de un grupo numeroso con conducta “marcadora”, forma en que comúnmente se denomina al felino que orina frecuentemente en lugares que no corresponden precisamente al lugar destinado para las deposiciones de los gatos. La administración oral de 0,5 ml/gato de fluoresceína sódica al 10% genera la micción del colorante en la orina, que puede detectarse mediante el uso de una lámpara de Wood. También puede realizarse la administración subcutánea de 0,3 ml/gato de solución estéril de fluoresceína sódica al 10%, comenzando por el animal más sospechoso (Iturriaga, 2009). En ambos casos la fluoresceína comenzará a ser excretada por orina unas 2 horas tras la administración, persistiendo hasta por 24 horas

en los lugares manchados con orina. A las 48 horas se administra al otro gato, y así sucesivamente. (Mentzel, 1999; Neilson, 2002)

2.1.2. Aplicaciones en Medicina Humana

2.1.2.1. Evaluación de la función pancreática

La prueba del Dilaurato de Fluoresceína, también llamada “test del pancreolauril”, se basa en las propiedades del dilaurato de fluoresceína, que es un éster diácido graso de la fluoresceína que es incoloro, poco soluble en agua y no se absorbe en el tracto gastrointestinal tras su administración oral. El dilaurato de fluoresceína se administra vía oral con una comida de prueba. Una vez en el duodeno tiene contacto con el jugo pancreático, donde es hidrolizado por la colesterol-éster-hidrolasa pancreática, de manera que la fluoresceína es liberada y absorbida en el intestino delgado, conjugada en el hígado y finalmente excretada en orina. A partir de la orina recogida durante 10 horas, se puede determinar por espectrometría la cantidad de fluoresceína liberada y absorbida, con lo que se tiene una medida indirecta del rendimiento glandular del páncreas exocrino. Dos días más tarde se realiza una prueba de control para compensar las características individuales de absorción o excreción que pudieran interferir con el resultado. En condiciones idénticas al primer día, el paciente toma la cápsula de control, que contiene fluoresceína libre no esterificada, para valorar los resultados de la absorción intestinal, el metabolismo hepático y la excreción renal (García y López, 2007).

Esta prueba valora la mala digestión de las grasas secundaria a insuficiencia pancreática. Es una buena prueba no invasiva de la función pancreática exocrina, pudiendo llegar a una sensibilidad cercana al 100% en insuficiencia pancreática grave, y hasta un 93% en grados moderados (Sanz de Villalobos y Carballo 2000).

2.1.2.2 Detección de fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR):

Desde hace varias décadas se ha utilizado la inyección intratecal de fluoresceína sódica al 5% vía punción lumbar para detectar fístulas de LCR de la fosa craneal

anterior en personas. Con la ayuda de un endoscopio nasal se observa la tinción amarillo verdosa que la fluoresceína produce en el líquido cefalorraquídeo (Wolf *et al.*, 1997).

El método arriba descrito en ocasiones puede generar complicaciones como dolor de cabeza, náuseas, fiebre y en raras ocasiones convulsiones (Keer *et al.*, 2003). Con el fin de evitar estas complicaciones se ha desarrollado una metodología alternativa que consiste en utilizar intranasalmente torundas embebidas en fluoresceína al 5% y evaluar con el endoscopio nasal en busca de cambios en el color de la fluoresceína del amarillo al verde fosforescente sobre la mucosa nasal y la sangre, lo que denotaría la presencia de líquido cefalorraquídeo y demarcaría la ubicación de la lesión (Saafan *et al.*, 2006).

2.1.2.3. Evaluación intraoperatoria de anastomosis coronarias (*bypass*)

La administración en bolo de una solución de fluoresceína al 0.06% a nivel de los vasos coronarios proximales al injerto vascular o *bypass* permite la evaluación en tiempo real de la perfusión sanguínea, permitiendo corregir dentro del mismo acto quirúrgico cualquier defecto o mala distribución del injerto (Takayama *et al.*, 1992).

2.1.2.4 Cirugía de la enfermedad varicosa:

En décadas pasadas se ha utilizado la evaluación fluoresceínica tanto en el examen previo como en la evaluación postquirúrgica de cirugías correctoras de la enfermedad varicosa como alternativa a la flebografía tradicional que utiliza la inyección de medios de contraste yodados (Alconcer *et al.*, 1977). En la actualidad técnicas más novedosas como la pletismografía y la fluxometría doppler suelen desplazar a las arriba mencionadas.

2.1.2.5 Enfermedades del tracto urinario inferior:

Estudios realizados mediante la administración oral de fluoresceína sódica en pacientes con cistitis intersticial y en personas clínicamente sanas, han mostrado que en los pacientes con cistitis intersticial la concentración plasmática de fluoresceína se

mantiene elevada en las primeras horas mientras que la excreción urinaria se ve disminuida incluso 24 horas tras la administración en comparación con las personas sanas donde la excreción urinaria de fluoresceína es mayor y la concentración plasmática es menor incluso las primeras horas (Buffington y Woodwort, 1997).

2.2 Anatomía del sistema venoso portal:

El hígado tiene dos irrigaciones sanguíneas aferentes: un sistema portal de baja presión y un sistema arterial de alta presión. La vena porta drena al estómago, intestinos, páncreas y bazo. El resto de la irrigación sanguínea aferente proviene de las arterias hepáticas propias que son ramas de la arteria hepática común. El drenaje eferente del hígado es mediante las venas hepáticas (Fossum *et al.*, 1999).

La descripción más detallada del hígado, el sistema venoso portal y de toda la anatomía del cuy, fue realizada por Cooper y Schiller (1975), quienes se basaron en la Nomenclatura Anatómica Veterinaria (NAV) de 1965. Muchos investigadores modernos se basan en dichas descripciones, tal es el caso de Gregerson *et al.* (1996), que repite las denominaciones de 1975, mientras que otros utilizan las equivalencias de las Nomenclaturas Anatómicas Veterinarias actuales.

2.2.1. Vena porta del cuy:

La vena porta drena a todo el tracto gastrointestinal (excepto el ano), al bazo, estómago y páncreas. Forma un sistema portal al coleccionar la sangre procedente de los lechos capilares del tracto gastrointestinal y transportarla hacia los vasos sinusoides del parénquima hepático (Cooper y Schiller, 1975). Luego la vena hepática drena hacia la vena cava caudal antes de atravesar el diafragma e ingresar al tórax (Gregerson *et al.*, 1996).

La vena porta se forma por la confluencia de las venas mesentérica craneal, mesentérica caudal, esplénica y gastroduodenal, dorsalmente al duodeno y estómago

(Cooper y Schiller, 1975). Adicionalmente, Gregerson *et al.* (1996) menciona también a la vena cística que proviene de la vesícula biliar. La vena mesentérica craneal proviene del yeyuno, ileon, lóbulo caudal del páncreas y duodeno distal; la vena mesentérica caudal proviene del colon descendente y el recto; la vena esplénica drena al bazo, estómago y páncreas; y la vena gastroduodenal proviene del duodeno proximal (Gregerson *et al.*, 1996). En su trayecto hacia la vena porta, la vena mesentérica craneal pasa detrás del origen del yeyuno (Talbot y Hynd, 1985).

La vena porta termina en la vena porta hepática, separándose en 4 troncos principales: uno va al lóbulo lateral derecho (antes: ‘lóbulo derecho’), otro al lóbulo medial derecho (antes: ‘sublóbulo derecho del lóbulo cuadrado’), un pequeño tronco va al lóbulo caudado y un gran tronco común se dirige al lóbulo medial izquierdo y al lóbulo lateral izquierdo (antes: ‘sublóbulo izquierdo del lóbulo cuadrado’ y ‘lóbulo izquierdo’, respectivamente). El tronco que va al lóbulo caudado puede ser doble y puede originarse del tronco que va al lóbulo derecho (Cooper y Schiller, 1975; ICVGAN, 2012). Cooper y Schiller (1975) no mencionan en su descripción al actual lóbulo cuadrado, situado entre los lóbulos medial derecho y medial izquierdo en relación a la cara visceral del hígado y a la vesícula biliar (De Toledo *et al.*, 2011; Popesko *et al.*, 2002). Un estudio realizado en la preá (*Galea spixii*), una especie de cuy silvestre del nordeste del Brasil, menciona que en dicho animal el pequeño lóbulo cuadrado recibe una rama del tronco común que va a los lóbulos lateral y medial izquierdos (Benevides *et al.*, 2011).

2.2.2 Anatomía del Hígado del Cuy

El hígado es la glándula anexa de mayor tamaño, de color rojo vinoso, de superficie lisa y bordes cortantes; sus dos terceras partes se encuentran en el lado derecho y en la zona más craneal de la cavidad abdominal; su punto más alto está en relación con la novena vértebra torácica extendiéndose centralmente dos centímetros por detrás del cartílago xifoides del esternón, cubriendo al estómago cuando está vacío; su borde ventral por el lado derecho se inicia a nivel de la última costilla

relacionándose con el riñón del mismo lado; y por el lado izquierdo se extiende desde el tercio superior de la novena a décima costilla (Llapapasca, 1976).

Como en otros mamíferos el hígado del cuy es la mayor glándula de su cuerpo. Es multilobulado, presentando una cara parietal convexa relacionada con el diafragma y una cara visceral cóncava relacionada con el estómago, duodeno y riñón derecho (Gregerson *et al.*, 1996; Llapapasca, 1976). Se encuentra dividido por fisuras profundas presentando seis lóbulos: lóbulo lateral derecho, lóbulo medial derecho, lóbulo lateral izquierdo, lóbulo medial izquierdo, lóbulo cuadrado y lóbulo caudado (Llapapasca, 1976; Popesko *et al.*, 2002; Clemons y Seeman, 2011; De Toledo *et al.*, 2011; Suckow *et al.*, 2012).

El lóbulo lateral derecho, se ubica a la derecha de la línea media, y se ubica dorsalmente al proceso caudado del lóbulo caudado (Popesko *et al.*, 2002). Antiguamente estas dos estructuras fueron denominadas 'lóbulo derecho' (Cooper y Schiller, 1975).

El lóbulo medial derecho y el lóbulo medial izquierdo ocupan una posición central craneal, entre los que existe una profunda fisura sagital ocupada por un delgado ligamento falciforme que fija al hígado a la pared anterior del abdomen. El ligamento redondo corre a lo largo del extremo libre del ligamento falciforme desde la vena cava hacia la cicatriz umbilical. La superficie cóncava del lóbulo medial derecho forma un lecho para la vesícula biliar (Cooper y Schiller 1975; Llapapasca, 1976; Gregerson *et al.*, 1996; Popesko *et al.*, 2002). Antiguamente ambos lóbulos se consideraron como sublóbulos de lo que se denominó 'lóbulo cuadrado' (Cooper y Schiller 1975; Gregerson *et al.*, 1996).

El lóbulo lateral izquierdo se ubica hacia dorsal y a la izquierda de la línea media. Tiene una superficie visceral cóncava que aloja al cuerpo y al fundus gástricos. Cranealmente se une al lóbulo medial izquierdo lateralmente a la vena cava caudal. En algunos especímenes presenta en su cara ventral un pequeño sublóbulo pequeño, ovalado y medial, unido al lóbulo principal por un delgado pedículo de vasos y

conductos biliares, recibiendo el nombre de “lígula del lóbulo izquierdo” (Cooper y Schiller, 1975; Gregerson *et al.*, 1996; Popesko *et al.*, 2002; De Toledo *et al.*, 2011).

El lóbulo caudado se ubica caudal y medial con respecto a los lóbulos lateral derecho y medial derecho. Presenta dos procesos: un proceso caudado, adherido a la cara visceral del lóbulo lateral derecho, y un proceso papilar, ubicado medialmente y caudal a los lóbulos medial derecho y medial izquierdo. A este nivel se encuentra el surco o impresión esofágica (Cooper y Schiller, 1975; Gregerson *et al.*, 1996; Popesko *et al.*, 2002). El proceso caudado del lóbulo caudado presenta la ‘fosa renal’ en su superficie visceral cóncava para alojar al riñón derecho (Cooper y Schiller, 1975; Popesko *et al.*, 2002).

Finalmente está el lóbulo cuadrado, el cual se ubica en la línea media, entre los lóbulos medial derecho y medial izquierdo, más visible en la cara visceral del hígado, próximo a la vesícula biliar (Popesko *et al.*, 2002; De Toledo *et al.*, 2011).

Por debajo se encuentra el hilio hepático, que contiene nervios, vasos sanguíneos y el conducto biliar y separa entre sí a los lóbulos derecho, cuadrado y caudado (Gregerson *et al.*, 1996).

El hígado se encuentra fijado a las paredes del abdomen por ligamentos que derivan del peritoneo, los que se denominan: ligamento coronario, dos ligamentos laterales o triangulares, un ligamento ventral o falciforme. Además, está unido al estómago por el omento menor, al duodeno por el ligamento hepatoduodenal y a los riñones por el ligamento hepatorrenal (Llapapasca, 1976; De Toledo *et al.*, 2011).

2.2.2.1. Anatomía microscópica del hígado del cuy:

Histológicamente el hígado del cuy presenta una arquitectura lobulillar y espacios porta constituidos por estructuras vasculares y canaliculares biliares. Su arquitectura histológica básica resulta similar a la de otros animales en aspectos como, sinusoides, hepatocitos en columnas, venas centrolobulillares, espacio porta, ramas de la

vena porta y arteria hepática y conductos biliares. Sin embargo, no presenta una distribución lobulillar con forma poligonal similar a un hexágono como se observa en otros mamíferos; mas bien presenta límites poco definidos que sólo se pueden asegurar cuando se está observando la vena centrolobulillar (Rosas *et al.*2010).

Respecto al número de células que constituyen los cordones de hepatocitos del cuy, Rosas *et al.* (2010) observaron que estaban constituidos por un solo tipo celular. Estos hepatocitos son de aspecto cuboide a poligonal, con un núcleo redondeado de cromatina laxa.

Dicho estudio histológico reveló también que las células hepáticas presentaban un núcleo basófilo y citoplasma eosinófilo, pudiendo observarse, en algunos casos, células binucleadas. La túnica adventicia de los vasos sanguíneos hepáticos presentaba fibras colágenas y gran cantidad de fibras reticulares distribuidas entre los cordones hepáticos (Rosas et al. 2010).

2.2.3 Sistema biliar del cuy

La vesícula biliar del cuy está bien desarrollada. Es un saco oval de paredes delgadas adherido a una fosa en el lóbulo cuadrado y es drenada por el conducto cístico (Clemons y Seeman, 2011; Suckow *et al.*, 2012). Presenta tres porciones: un “fundus”, que viene a ser la porción redondeada caudal, un “cuello” que es la porción delgada craneal que conduce al conducto cístico, y un “cuerpo” ubicado entre el “fundus” y el “cuello” (Cooper y Schiller 1975).

En contraste a muchas otras especies animales en las que la vesícula biliar está firmemente adherida al hígado, en el cuy está suspendida desde el hígado por una simple membrana, con el resto colgando libremente. Tiene una capacidad de 1 a 2 ml. de bilis. La vesícula se contrae para expulsar la bilis almacenada hacia el conducto cístico (de 0.8 a 1 cm. de longitud) el cual se une al conducto hepático común para dar origen al conducto biliar común. Este conducto se extiende por 1.0 a 1.5 cm. antes de entrar en la porción craneal del duodeno, formando una ampolla o papila duodenal, unos

5 mm distal al píloro (Suckow *et al.*, 2012; Clemons y Seeman 2011; Gregerson *et al.*, 1996). De todos los mamíferos, solo la ampolla del colédoco de la zarigüeya se aproxima al grado de desarrollo observado en el cuy, mientras que muchos animales, entre ellos la rata, no presentan una verdadera ampolla (Gregerson *et al.*, 1996).

Clemons y Seeman (2011) y Suckow *et al.* (2012) mencionan la controversia existente en la literatura sobre si el conducto pancreático se une al conducto biliar común o si drena separadamente en el duodeno.

2.3 Patologías del sistema venoso portal

Las anomalías del sistema venoso portal, tanto congénitas como adquiridas, han sido altamente descritas en Medicina Humana. En Medicina Veterinaria existe abundante información respecto a caninos y felinos, siendo escasa la bibliografía en otras especies pequeñas como los cuyes.

2.3.1 Comunicaciones vasculares portosistémicas

Las comunicaciones o anastomosis portosistémicas (APS), también denominadas *shunts*, son vasos anómalos que permiten que la sangre portal pase directamente a la circulación sistémica eludiendo parte o todo el tejido hepático (Johnson y Sherding, 1996; Fossum *et al.*, 1999; Tobias, 2006). Pueden ser extrahepáticas (localizadas fuera del parénquima hepático) o intrahepáticas (localizadas dentro del parénquima hepático) (Fossum *et al.*, 1999).

Las anastomosis extrahepáticas pueden ser congénitas o adquiridas en forma secundaria a la hipertensión portal (Fossum *et al.*, 1999; Tobias, 2006). Las anastomosis extrahepáticas congénitas por lo usual consisten en vasos anómalos solitarios que establecen un flujo sanguíneo anormal desde la vena porta hacia la circulación sistémica. Las APS extrahepáticas representan cerca del 63% de los cortocircuitos solitarios caninos, y también se reportan en felinos. Las formas de presentación más

frecuentes son: 1) vena porta a vena cava caudal, 2) vena porta a ácigos, 3) vena gástrica izquierda a vena cava caudal, 4) vena esplénica a vena cava caudal, 5) vena gástrica izquierda, mesentérica anterior, mesentérica posterior o gastroduodenal a vena cava caudal y 6) combinaciones de las mencionadas (Fossum *et al.*, 1999).

Las anastomosis intrahepáticas por lo general son cortocircuitos congénitos, solitarios que se presentan por falta de cierre del conducto venoso luego del nacimiento, o se producen cuando existen otras anastomosis portales a vena hepática o vena cava caudal. Las APS intrahepáticas congénitas constituyen casi el 35% de los cortocircuitos aislados en caninos (Fossum *et al.*, 1999).

Las anastomosis extrahepáticas adquiridas típicamente son múltiples y representan alrededor del 20% de todas las APS caninas. Surgen en parte debido al incremento de la resistencia al flujo portal y la resultante hipertensión portal. Esta hipertensión hace que las conexiones microvasculares afuncionales normales presentes desde el nacimiento entre las venas porta y sistémicas se vuelvan funcionales. Estos cortocircuitos múltiples se asocian con mayor frecuencia con enfermedad hepática grave crónica (cirrosis), pero también se han descrito como fenómeno secundario a la fibrosis hepatoportal en perros jóvenes. Las anastomosis múltiples son más comunes en el área renal izquierda y la raíz del mesenterio y por lo usual se detectan comunicaciones hacia la vena cava caudal o venas ácigos.

Las fístulas arteriovenosas (A-V) representan cerca del 2% de las anastomosis aisladas y pueden ser congénitas o adquiridas. Las fístulas A-V adquiridas son secundarias a traumatismos, tumores, procedimientos quirúrgicos o procesos degenerativos que provocan ruptura arterial en venas adyacentes. Se forman entre las ramas de la arteria hepática y vena porta. En las lesiones congénitas, se considera que desarrollan como resultado de una falla en el plexo capilar embriológico común para diferenciarse en arteria o vena. Los animales afectados por lo general experimentan hipertensión portal y múltiples vasos comunicantes colaterales y con frecuencia tienen ascitis (Fossum *et al.*, 1999).

Cualquiera que sea el caso, la sangre portal que elude al hígado llevará toxinas a la circulación sistémica, sin que sean desactivadas previamente por el hígado como ocurre en individuos normales. Asimismo, las importantes sustancias hepatotróficas del páncreas e intestinos no alcanzan al hígado, fomentando hepatotrofia o fracaso del hígado para obtener un tamaño normal. Con frecuencia se presentan insuficiencia hepática o hepatoencefalopatía. La encefalopatía hepática es un síndrome clínico de disfunción del sistema nervioso central resultante de la insuficiencia hepática. Una variedad de sustancias (amoníaco, metionina/mercaptanos, ácidos grasos de cadena corta, alteraciones en las proporciones entre los niveles circulantes de los aminoácidos de cadena ramificada y aromáticos y ácido Γ -aminobutírico) han sido incriminadas en la elaboración de neurotransmisores falsos (Fossum *et al.*, 1999).

En cuanto a la presentación clínica, las razas caninas puras tienen mayor riesgo a las aberraciones de la circulación portal. Los gatos domésticos pelicitos son los que más se afectan, aunque también se describieron anomalías en otras razas felinas. Los perros jóvenes de raza pequeña a menudo tienen derivaciones extrahepáticas congénitas únicas, mientras que los perros jóvenes de raza grande a menudo tienen derivaciones intrahepáticas congénitas. En los perros y gatos viejos es más probable que tengan derivaciones extrahepáticas adquiridas múltiples secundarias a enfermedad hepática crónica (Fossum *et al.*, 1999; Nyland *et al.*, 2002).

Con respecto a la presentación en cuyes, en 1943 Krakower *et al.* describieron el hallazgo de comunicaciones portosistémicas en casos de cirrosis hepática inducida por la infección por *Schistosoma mansoni*, afectando a las venas mesentéricas craneal y caudal, así como a la vena gastroesplénica, generando comunicaciones con las grandes venas sistémicas, aparentemente como una respuesta de alivio a la elevación de la presión venosa portal debida a la fibrosis del hígado.

En referencia a los hallazgos clínicos, la mayoría de los animales con APS presentan microhepatía y los riñones pueden sentirse prominentes o “hinchados”. Son frecuentes las anormalidades neurológicas como ataxia, presión de la cabeza contra objetos, desorientación, marcha errática o en círculos, cambios conductuales, ceguera amaurotica, convulsiones y coma. Estos signos neurológicos pueden aparecer y

desaparecer, reflejando la producción y absorción variable de productos entéricos neurotóxicos. También son comunes los signos gastrointestinales tales como anorexia, vómitos y diarreas intermitentes, acompañados o no de signos definidos en encefalopatía hepática. Además, en perros es frecuente encontrar polidipsia psicógena y poliuria. Puede haber polaquiuria, disuria y hematuria cuando la enfermedad se complica con urolitiasis (Johnson y Sherding, 1996).

El diagnóstico definitivo de las APS se establece mediante identificación quirúrgica del cortocircuito, portografía de contraste positivo intraoperatoria, ultrasonografía o gammagrafía hepática. Se han descrito diversas técnicas de contraste positivo incluyendo esplenoportografía, portografía arterial mesentérica anterior, arteriografía celíaca, cateterización portal transesplénica y portografía de la vena yeyunal. Esta última constituye la técnica portográfica más sencilla y efectiva (Fossum *et al.*, 1999). La identificación adecuada de las APS permite la corrección quirúrgica en una buena parte de los casos, aunque es importante señalar que las anastomosis intrahepáticas difícilmente serán corregidas debido a su localización.

Finalmente, debe mencionarse que la creación quirúrgica de comunicaciones portosistémicas se ha utilizado como tratamiento de la hipertensión portal en humanos. La literatura menciona como tratamiento definitivo para la hipertensión portal en niños al *shunt* porto sistémico, que preferentemente debe realizarse en pacientes de cuatro a siete años (en los más pequeños existe mucha dificultad técnica), siendo el *shunt* porto-cava el de elección, y en casos que este no pueda ser realizado, el *shunt* vena mesentérica superior-vena cava inferior y el *shunt* espleno-renal resultan como alternativas (Pérez, 1984).

2.3.2 Trombosis de la vena porta

La trombosis de la vena porta ocurre en diversos procesos clínicos, siendo más común en la cirrosis hepática; sin embargo, en un número de casos no es posible identificar la causa de la trombosis de la vena porta. La trombosis puede ocluir total o parcialmente el flujo de la vena porta. Ante la carencia de válvulas a nivel del sistema

venoso portal, el aumento de la presión portal se transmite retrógradamente pudiendo ocasionar hiperesplenismo y la formación de múltiples vasos colaterales y la subsecuente transformación cavernomatosa de la vena porta (Pérez, 1984; Ozbulbul, 2011). Eventualmente se desarrolla calcificación en casos de trombosis crónica (Ozbulbul 2011).

La trombosis de la vena porta se ha descrito en perros asociada con enfermedad renal, pancreatitis, peritonitis, enfermedad inflamatoria intestinal, hiperadrenocorticismismo o administración de esteroides, vasculitis asociada con ehrlichiosis y otras enfermedades, pérdida de sangre a nivel gastrointestinal, neuropatía con pérdida de proteínas, anemia inmunomediada, neoplasia y varios estados de hipercoagulabilidad. Sin embargo, esta entidad es rara tanto en perros como en gatos. Asimismo, en perros se ha descrito la trombosis de la vena porta iatrogénica secundaria a la ligadura quirúrgica de una derivación portosistémica (Nyland *et al.*, 2002).

En humanos, la trombosis de la vena porta es resultado de condiciones patológicas preexistentes, tales como la sepsis abdominal o hepatitis aguda (Nyland *et al.*, 2002). La sepsis neonatal umbilical ha sido descrita en niños como condición predisponente, la cual puede llegar a comprometer en forma directa a la vena porta, ya sea por daño endotelial directo, formación de trombos en la punta del catéter o por el uso de soluciones hiperosmolares (Pérez, 1984).

Para su diagnóstico están disponibles una serie de métodos por imagen, cada uno de los cuales tiene sus ventajas y sus desventajas. Los estudios radiográficos baritados ofrecen poca especificidad de los hallazgos, por lo que son escasamente usados para el diagnóstico. La ultrasonografía Doppler permite la evaluación directa de las venas mesentéricas y portales y provee información semicuantitativa del flujo, pero depende de la habilidad del operador, quien asimismo depende de la visibilidad que le permita la presencia de gas intestinal. La Tomografía Computarizada convencional con material de contraste permite la detección de trombosis venosa a nivel de los grandes vasos de la circulación portomesentérica, pero está limitada por la actividad respiratoria que genera artefactos por movimiento, y por la sustancialmente deprimida resolución espacial longitudinal. La Resonancia Magnética, especialmente la que se realiza con angiografía

por aplicación de gadolinio, permite la adquisición de buenas imágenes en muy corto tiempo, eliminando los artefactos asociados a movimientos respiratorios (Bradbury *et al.*, 2002).

2.3.3. Otras patologías del sistema venoso portal

En Medicina Humana se han documentado diversas patologías del sistema venoso portal, las cuales se pueden detectar por las técnicas de diagnóstico por imagen existentes. Entre dichas patologías están: la agenesia congénita de ramas de la vena porta, la presencia de vena porta preduodenal, vena porta duplicada, aneurisma de la vena porta, relación invertida entre la vena y la arteria mesentéricas craneales, transformación cavernomatosa de la vena porta, entre otras (Ozbulbul, 2011).

La agenesia congénita de las ramas de la vena porta es una anomalía frecuentemente reportada en niños. Se piensa que es secundaria al fracaso del desarrollo de alguna de las ramas de la vena porta o a trombosis del segmento o lóbulo afectado durante el desarrollo embrionario. La ultrasonografía del hígado es frecuentemente capaz de detectar estas anomalías vasculares (Ozbulbul, 2011).

La presencia de una vena porta preduodenal (VPPD) se ha asociado a anomalías que incluyen malrotación intestinal y a anomalías pancreáticas, esplénicas o cardíacas. La VPPD pasa ventral al duodeno y la cabeza del páncreas, siendo detectable por Tomografía Computarizada (CT) como una estructura redondeada al frente de la cabeza del páncreas (Ozbulbul, 2011).

La duplicación de la vena porta es una anomalía poco común revelada por las técnicas de diagnóstico por imagen como dos venas porta separadas que cursan hacia la vena porta hepática. Las complicaciones secundarias a esta malformación incluyen várices sangrantes, hipertensión portal y obstrucción duodenal (Ozbulbul, 2011).

Los aneurismas de la vena porta puede ser congénitos o adquiridos y son poco comunes. En Medicina Humana, representan el 3% de todos los aneurismas venosos. La mayoría de estos aneurismas son adquiridos, con un número significativo de casos que

son detectados en pacientes con enfermedad hepatocelular subyacente e hipertensión portal. Se han encontrado algunos aneurismas de vena porta en niños y adultos jóvenes sin evidencia de enfermedad hepática o hipertensión portal. Los aneurismas intrahepáticos tienen la tendencia a ocurrir a nivel de las bifurcaciones de los vasos. Los aneurismas extrahepáticos son más frecuentes y suelen ocurrir a nivel de la confluencia de las venas mesentérica craneal y esplénica. La mayoría de personas que padece de estos aneurismas de vena porta son asintomáticos, aunque algunos pueden presentar síntomas. La ultranografía Doppler color y la tomografía computarizada son considerados métodos exactos y confiables tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de estos casos (Ozbulbul, 2011).

La transformación cavernomatosa de la vena porta es el desarrollo de una red a manera de masa de venas entrelazadas a nivel del ligamento hepatoduodenal y porta hepática que proporciona una vía alternativa al reemplazar una vena porta ocluída o estenótica (Pérez, 1984; Ozbulbul, 2011). La transformación cavernosa de la vena porta ha sido demostrada por ultrasonografía 6-20 días después del evento trombótico (Ozbulbul, 2011).

2.4 Técnicas diagnósticas de patologías del sistema venoso portal

El sistema venoso portal está asociado a un amplio rango de anormalidades congénitas y adquiridas, que pueden ser detectadas con las técnicas actuales de diagnóstico por imagen. El conocimiento de las distintas variedades de anormalidades del sistema venoso portal es necesario para la correcta interpretación de las técnicas diagnósticas y para evitar diagnósticos errados (Ozbulbul, 2011). Asimismo deben reconocerse las ventajas y desventajas de cada una de dichas técnicas (Lamb y Daniel, 2002).

En el caso de las comunicaciones o derivaciones portosistémicas, el diagnóstico por imagen no sólo sirve para confirmar la presencia del *shunt* y evaluar su severidad, sino que permite la evaluación prequirúrgica para un mejor conocimiento de su

morfología, lo cual ayuda a seleccionar la técnica quirúrgica más adecuada para su corrección y por ende a reducir la duración de la cirugía misma (Lamb y Daniel, 2002).

2.4.1 Radiografía simple

La radiografía del hígado permite una limitada evaluación de su posición, tamaño, forma y opacidad, por lo que la estimación del volumen del hígado a partir de radiografías abdominales es imprecisa (Lamb y Daniel, 2002).

En perros es común la microhepatía, lo cual no se aplica a los gatos. También es frecuente la nefromegalia leve. Debido a la falta de grasa en el abdomen puede haber pérdida del detalle intraabdominal. Eventualmente pueden observarse cálculos urinarios de urato de amonio en las radiografías simples, si es que éstos contienen grandes cantidades de magnesio y fosfato (Johnson y Sherding, 1996).

2.4.2. Radiografía angiográfica: angiografía abdominal y portografía:

En Medicina Veterinaria, la angiografía abdominal ha sido usada más como método de investigación que como técnica diagnóstica (Suter, 1975).

En Medicina Humana, la angiografía convencional usualmente incluye la realización de portografías directas e indirectas. La portografía directa incluye la venografía percutánea portal transhepática, la portografía transyugular y la esplenoportografía. La portografía indirecta involucra inyecciones a nivel de la arteria mesentérica superior o la arteria esplénica. Debido a que estas técnicas son invasivas, pueden ser limitadas por la dinámica circulatoria, y requieren el uso de material de contraste yodado potencialmente nefrotóxico (Bradbury *et al.*, 2002).

La venografía portal, a pesar de ser invasiva, es el método definitivo para demostrar un *shunt* en cualquier lugar anatómico. Se han descrito varias técnicas para inyectar el medio de contraste en la vena porta, incluyendo la portografía mesentérica,

la angiografía mesentérica craneal, y la esplenoportografía percutánea. La venografía portal es el método óptimo para evaluar la localización del *shunt* (intra o extrahepático) y su morfología. La portografía mesentérica, aunque invasiva, es una técnica relativamente simple y directa. Consiste en tomar radiografías inmediatamente tras la inyección del medio de contraste a través de un catéter ubicado quirúrgicamente en una vena yeyunal; sin embargo implica contar con una sala de radiología lo suficientemente limpia como para una cirugía abdominal o el uso de equipos de rayos X móviles dentro del quirófano (Lamb y Daniel, 2002). Esta técnica genera una buena opacidad de la vena porta y generalmente permite detectar rápidamente la comunicación vascular anormal. Se usa frecuentemente en combinación con la cirugía para tratar *shunts* congénitos, y el mismo catéter yeyunal puede utilizarse para medir la presión portal durante la atenuación del *shunt* (Lamb y Daniel, 2002).

La técnica descrita para caninos y felinos consiste en el ingreso quirúrgico a la cavidad abdominal a través de una incisión en la línea media abdominal. Se identifica la vena porta mediante la retracción del duodeno hacia la izquierda y centralmente. Se exterioriza un asa del yeyuno con el fin de identificar una vena yeyunal cerca del borde mesentérico del intestino y se procede a insertar un catéter dentro del vaso elegido, el cual es asegurado al vaso mediante suturas. Se recomienda acoplar una tubuladura heparinizada y una llave de tres vías al catéter. Se procede al cierre parcial y temporal de la cavidad abdominal. Se inyecta el agente de contraste hidrosoluble, en dosis 2 ml/kg como bolo dentro del catéter y se procede a realizar una exposición radiológica cuando se esté inyectando el último mililitro. Es recomendable realizar proyecciones radiográficas lateral y ventrodorsal para lograr una mejor definición de la localización del cortocircuito. Se considera que si la extensión caudal de la APS es craneal a T13, el cortocircuito probablemente será intrahepático, mientras que si se ubica caudal a T13, probablemente sea extrahepático (Johnson y Sherding, 1996; Fossum *et al.*, 1999; Tobias, 2006).

En forma alternativa, la cateterización selectiva de la arteria mesentérica craneal a través de una arterotomía femoral y la inyección de una solución de contraste va a ocasionar la opacidad de la vena porta después de circular por los vasos intestinales. Este último procedimiento se usa menos porque técnicamente es más complejo

(requiere un intensificador de imagen durante la colocación del catéter), y si se detectara un *shunt* congénito o se necesitara una biopsia hepática, la cirugía sería indicada de todas maneras (Lamb y Daniel, 2002).

Se recomienda repetir el venograma portal inmediatamente después de ligar el *shunt*, lo cual tiene los propósitos de confirmar que se ha ligado el vaso correcto, la no existencia de un segundo *shunt* y evaluar la vasculatura portal intrahepática (Lamb y Daniel, 2002).

2.4.3 Ultrasonografía:

La ultrasonografía o ecografía es un método rápido, conveniente y no invasivo para detectar comunicaciones vasculares anormales portosistémicas y permite la visualización de la mayoría de *shunts* congénitos y las lesiones que puedan afectar a otras estructuras abdominales así como para estimar el volumen hepático y su vascularidad (Lamb y Daniel, 2002).

En la mayoría de casos, la ultrasonografía o ecografía es uno de los procedimientos iniciales realizados ya que es rápida y no invasiva, y ayuda a descartar anomalías coexistentes. Si se detectara por ecografía la presencia de alguna derivación intrahepática o extrahepática, se pueden utilizar otros procedimientos por imágenes, tales como la arteriografía mesentérica craneal o portografía de vena mesentérica o esplénica, para obtener información más completa sobre el tipo y localización de la derivación antes de la cirugía (Nyland *et al.*, 2002).

2.4.3.1. Ultrasonografía bidimensional en escala de grises:

La ultrasonografía convencional del abdomen puede revelar puentes intrahepáticos y extrahepáticos. En ocasiones se notará un vaso intrahepático dilatado o la comunicación de una anastomosis intrahepática con la vena cava caudal. En los cortocircuitos extrahepáticos el intestino superpuesto puede oscurecer la obtención de imágenes del puente vascular, pero puede identificarse un hígado pequeño con visibilidad disminuida de vasos hepáticos y portales, o se ve un vaso anómalo drenando en la vena cava caudal, una vena hepática o la vena acigos (Fossum *et al.*, 1999; Lamb y Daniel, 2002; Nyland *et al.*, 2002). También puede identificar cálculos urinarios, si los hubiera (Johnson y Sherding, 1996).

El volumen del hígado puede ser estimado a partir de la medición de la distancia máxima desde el polo caudal del hígado al diafragma. Además, al igual que en la radiología, se puede evaluar subjetivamente el volumen hepático basándose en la forma del borde hepático caudal, el cual usualmente tiene aspecto romo en ecografías de perros con hígados pequeños (Lamb y Daniel, 2002).

Es importante mencionar que los hallazgos ecográficos normales no descartan enfermedad hepática, mientras que los anormales pueden no ser patognomónicos. Además, la visualización ecográfica de la derivación vascular puede estar comprometida por la presencia de un hígado pequeño y aire intestinal. La ascitis, si está presente, facilitaría enormemente el examen ecográfico (Nyland *et al.*, 2002).

La habilidad al examinar los grandes vasos sanguíneos convierte a la ultrasonografía en una prueba diagnóstica para los *shunts* congénitos de los perros, con una sensibilidad del 90%. Además, es posible diferenciar si el *shunt* es intra o extrahepático en la mayoría de los perros afectados. En *shunts* intrahepáticos se aprecian vasos ensanchados, curvos o tortuosos que comunican la vena porta con la vena cava caudal. Ellos pueden ser visualizados desde una ventana ventral en perros pequeños, pero la mejor aproximación es por vía intercostal, cranealmente al riñón derecho. Los perros con *shunts* extrahepáticos típicamente tienen un vaso anormal que drena en la vena cava caudal entre la vena renal derecha y las venas hepáticas. Debido a

su posición dorsal, la mayoría de *shunts* extrahepáticos sólo pueden ser visibles cuando se usa el flanco derecho o una ventana intercostal (Lamb y Daniel, 2002).

El diagnóstico ultrasonográfico de *shunts* adquiridos es más complicado debido a que suelen ser pequeños puentes vasculares y no ocurren anatómicamente en las localizaciones comunes para los *shunts* congénitos. Pueden ser observados en el retroperitoneo cerca de los riñones o medialmente con respecto al bazo. La causa subyacente de estos *shunts* adquiridos puede ser observada por ecografía, como las patologías del parénquima hepático o de la vena porta tales como cirrosis, fístula hepatoportal o trombosis de la vena porta. Otros hallazgos que pueden observarse en perros con *shunts* adquiridos incluyen congestión del bazo, presencia de líquido libre en el peritoneo, edema de páncreas y urolitiasis (Lamb y Daniel, 2002).

2.4.3.2 Ultrasonografía Doppler:

La ultrasonografía Doppler permite la detección y medida del flujo sanguíneo en los grandes vasos y se ha utilizado para investigar las enfermedades hepáticas que pueden alterar el flujo sanguíneo portal (Lamb y Daniel, 2002).

En caninos, el flujo sanguíneo portal normal es no pulsátil, con una velocidad media de aproximadamente 15 cm/seg en perros no sedados. Los *shunts* congénitos representan una vía de baja resistencia para la sangre para tomar un atajo respecto al hígado y entrar a la vena cava caudal, razón por la cual se presenta un incremento o variación del flujo sanguíneo portal en muchos de los perros afectados. La mayoría de *shunts* congénitos son detectables por medio de la ultrasonografía bidimensional en escala de grises, pero ocasionalmente cuando el vaso anormal no puede ser detectado el diagnóstico puede ser basado en la determinación de un flujo portal alto o variable (Lamb y Daniel, 2002).

La ecografía Doppler es útil para diferenciar las fístulas AV hepáticas de otras comunicaciones portosistémicas. También se ha valorado el empleo de la

ultrasonografía Doppler en la evaluación de la mejora del flujo portal tras la corrección quirúrgica de las derivaciones portosistémicas (Nyland *et al.*, 2002).

7.4.4 Escintigrafía o Gammagrafía nuclear:

La escintigrafía, si está disponible, está reconocida como el procedimiento no invasivo más fiable para documentar la existencia de una derivación portosistémica (Nyland *et al.*, 2002).

Es una técnica no invasiva y cuantitativa para evaluar procesos fisiológicos normales y sus anormalidades que pueden ocurrir como resultado de una enfermedad. Las imágenes de la escintigrafía muestran el flujo sanguíneo o metabolismo en el cuerpo de acuerdo a la distribución de un elemento radioactivo (radioisótopo), enlazado a un metabolito, el cual es detectado mediante una cámara de rayos gamma. Estas imágenes reflejan principalmente la función, pero no proporcionan información anatómica respecto al tipo de comunicación y localización de la misma, lo cual contrasta con las imágenes obtenidas por radiología o ultrasonografía. En muchos casos, los cambios funcionales preceden a los cambios morfológicos (Johnson y Sherding, 1996; Lamb y Daniel, 2002).

Para una escintigrafía portal, el paciente debe recibir previamente un enema de agua tibia para vaciar el intestino grueso (Tobias, 2006). Luego se administra una pequeña cantidad de radioisótopo de Tecnecio 99m a través de un catéter insertado por vía rectal hasta el colon, donde el radioisótopo será absorbido y pasará al sistema venoso portal. En el animal sano, el hígado recibe el radioisótopo primero por la vía porta, pero en un animal con *shunt* el radioisótopo toma un atajo y se salta el paso por el hígado alcanzando el corazón. Durante una escintigrafía, las imágenes mostrarán la vena porta y el hígado unos 10-14 segundos después de la administración del radioisótopo, y demora otros 8-14 segundos para que el radioisótopo atraviese los sinusoides hepáticos hacia las venas hepáticas, vena cava caudal y corazón. En perros con *shunt*, el radioisótopo se acumula primero en el corazón antes que en el hígado. El análisis cuantitativo computarizado es posible, pudiéndose calcular a proporción de

sangre portal que no pasa por el hígado y toma el *bypass* (Lamb y Daniel, 2002). Los perros normales tienen una fracción de derivación inferior al 15%. La mayoría de los animales con derivaciones congénitas tienen una fracción de derivación superior al 60%, aunque se han documentado fracciones más bajas en gatos (Tobias, 2006).

Cuando la administración del tecnecio 99m se hace a nivel rectal caudal, el agente radioactivo puede ser absorbido hacia la vena cava caudal dando lugar a un falso aumento de la fracción de derivación. La captación por la arteria rectal caudal es más probable en el caballo y la vaca que en el perro y el gato (Tobias, 2006).

La vida media del Tecnecio 99m es de 6 horas, y los animales sometidos a escintigrafía deben quedar aislados por 24 horas (Tobias, 2006).

Una técnica alternativa para la escintigrafía portal consiste en la inyección guiada por ultrasonido del radioisótopo directamente en la vena esplénica. Este método de inyección combina el uso del Tecnecio 99m agregado a la albúmina, la cual normalmente es atrapada en los sinusoides hepáticos. Por este método, cualquier actividad del Tecnecio 99m detectada a nivel de pulmones indica la presencia de *shunt* (Lamb y Daniel, 2002).

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Lugar de ejecución y período de duración:

La fase experimental se realizó en la ciudad de Lima, de Junio a Setiembre del 2013. Los animales fueron mantenidos en cautiverio en jaulas especialmente acondicionadas dentro del ambiente del Bioterio de la Universidad Ricardo Palma y las cirugías se realizaron en las instalaciones del Laboratorio de Cirugía de Animales Menores de la misma universidad.

3.2 Descripción del material experimental:

3.2.1. Animales

Fueron un total de 20 cuyes (*Cavia porcellus*) machos en buen estado de salud, con peso mínimo de 700 gramos y de 10-16 semanas de edad, de una misma línea genética, adquiridos en el Bioterio de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

La determinación del tamaño de muestra se basó en la variable dependiente intensidad de tinción, asumiendo un valor de p en el grupo sin tinción de 0.05 y de 0.8 para el grupo con tinción, con un nivel de confianza del 90% y una potencia de 80%, obteniendo un mínimo de cuatro animales por grupo experimental (Falcón, comunicación personal).

3.2.2. Soluciones experimentales y medicamentos.

3.2.2.1. Fluoresceína sódica:

Se utilizó como base una solución de fluoresceína sódica al 10%, estéril, para uso humano, adquirida en una farmacia oftalmológica.

3.2.2.2. Suero fisiológico estéril

Se utilizaron bolsas de suero fisiológico (Cloruro de sodio al 0,9%) estériles de 250 ml. las cuales fueron calentadas al microondas durante 40 segundos hasta alcanzar una temperatura entre 30 a 35 °C; este suero se utilizó para prevenir la sequedad de los órganos internos de los animales experimentales durante las cirugías. Asimismo se utilizó suero fisiológico a temperatura ambiente para preparar las diluciones experimentales.

3.2.2.3. Fármacos anestésicos:

Se utilizaron soluciones comerciales para uso veterinario de Xilazina al 2% y Ketamina al 10%, en frascos multidosis.

3.2.3.4. Otros fármacos

Se utilizaron soluciones comerciales para uso veterinario de Meloxicam al 0.5% y Gentamicina al 10%, para el manejo del dolor y como antibiótico, respectivamente.

3.2.3. Otros materiales:

Materiales relacionados al procedimiento quirúrgico:

- Mesa de cirugía
- Mesa de Mayo
- Lámpara cialítica
- Lámpara de Wood
- Balanza digital para pesos hasta 5 kg
- Instrumental quirúrgico estéril (pinzas, mango de bisturí, portaagujas, etc.)
- Hilos de sutura interna (ácido poliglicólico 3-0 con aguja semicircular de borde no cortante)
- Sutura externa de nylon 3-0 con aguja de borde cortante
- Hojas de bisturí número 21
- Jeringas y agujas hipodérmicas variadas
- Gasas estériles
- Paños de campo estériles
- Material hospitalario (algodón, alcohol, esparadrapo, etc)
- Vestimenta quirúrgica completa (guantes estériles, mandil, gorro y cubrebocas)
- Violeta de Genciana
- Recortadora eléctrica para pelo, marca Oster y cuchilla número 40.
- Cámara de fotos digital Panasonic FZ 40
- Reloj de pared
- Libreta de apuntes y lapicero

Otros materiales no relacionados a la cirugía:

- 2 jaulas de plástico para transporte de animales de compañía
- 2 módulos de crianza de cuyes, de cuatro pisos cada uno, de fierro galvanizado.
- Bebederos y comederos de arcilla cocida
- Alimento concentrado para cuyes
- Alfalfa

3.3 Métodos:

Los 20 animales fueron distribuidos en forma aleatoria en 4 grupos experimentales de 5 individuos cada uno, denominados Grupos A (control), B, C y D y albergados según grupo en jaulas colectivas hasta antes de la cirugía, para luego ser alojados en jaulas individuales mientras durara la recuperación y observación postquirúrgica.

Cada animal fue pesado previamente a la cirugía, con la finalidad de realizar el cálculo de las dosis de los medicamentos a utilizarse. El peso promedio fue de 870 gramos. Los pesos de cada animal, así como la fecha en que fueron intervenidos se detallan en el Anexo 1.

3.3.1 Grupos experimentales y soluciones a utilizar:

Se tomó como base las concentraciones recomendadas por la literatura para diversos procedimientos médicos y la experiencia de la autora en pruebas piloto (Takayama *et al.* 1992; Baraboglia 2009; Bezold, datos no publicados).

A continuación se detallan los grupos experimentales y las soluciones utilizadas en cada caso:

Grupo A: Suero fisiológico (grupo control)

Grupo B: Fluoresceína sódica al 0.1% (grupo experimental)

Grupo C: Fluoresceína sódica al 0.5% (grupo experimental)

Grupo D: Fluoresceína sódica al 1% (grupo experimental)

3.3.2 Procedimientos en los animales:

Se llevaron a cabo las recomendaciones descritas por Mudarra (2011); Crow *et al.* (2009), Fowler (1995) y Talbot y Hynd (1985) y para la manipulación y manejo de los cuyes del estudio.

El alimento fue retirado 3 horas antes del procedimiento experimental, según las pautas de ayuno prequirúrgico recomendadas en la literatura (Mudarra, 2011).

3.3.2.1 Procedimiento anestésico:

Treinta minutos antes del procedimiento anestésico se aplicó Meloxicam en dosis 0.2 mg/kg por vía subcutánea, como analgésico (Mudarra, 2011).

Los animales fueron anestesiados utilizando la combinación de Ketamina/Xilazina en dosis 40-50 mg/kg de Ketamina y 5 mg/kg de Xilazina, ambos por vía intraperitoneal (Fowler, 1995; Mudarra, 2011).

3.3.2.2 Procedimiento quirúrgico y experimento:

- Para cada animal, una vez anestesiado, se procedió a la tricotomía de la región ventral y asepsia del campo operatorio. Los animales fueron intervenidos en posición decúbito dorsal.
- Se practicó una incisión a través de la línea media ventral abarcando piel, subcutáneo y línea alba, iniciando un centímetro por debajo de la apófisis xifoides esternal extendiéndose hacia caudal por lo menos 5 cm. o lo que fuera necesario como para obtener una adecuada visualización del hígado y del sistema venoso portal, así como de las asas intestinales.

- Se procedió a exteriorizar el yeyuno distal y el íleon observando los vasos mesentéricos en búsqueda de una vena yeyunal lo suficientemente recta como para poder insertar el catéter. La selección del punto de inserción se hizo en función a la forma, diámetro y accesibilidad, siendo lo más próximo posible al borde intestinal mesentérico (Talbot y Hynd, 1985).
- Se colocaron gasas humedecidas con suero fisiológico debajo del punto elegido para la inserción del catéter para prevenir la lesión del mesenterio y facilitar la manipulación del vaso sanguíneo.
- Se procedió a colocar un catéter número 24 USP dentro de la luz de la vena yeyunal seleccionada, para lo cual se acomodó manualmente la vena de tal manera que quedara lo más recta posible. El catéter fue introducido un centímetro como mínimo dentro de la luz del vaso, se extrajo el estilete del catéter y la zona se aseguró por medio de un punto simple de sutura con hilo absorbible 3-0 a la gasa colocada por debajo, con la finalidad de no dañar el mesenterio.
- Se acopló una jeringa al catéter, la cual estaba previamente cargada con la dosis calculada del medio de contraste correspondiente al grupo experimental al que pertenecía cada animal.
- Se encendió la lámpara de Wood y se redujo la iluminación del quirófano a lo mínimo indispensable para la manipulación del paciente y de los elementos de la investigación.
- Sujetando la conexión firmemente con la mano izquierda, se procedió a instilar lentamente la solución colorante correspondiente al grupo experimental de cada animal, en dosis 2 ml/ kg (Johnson y Sherding 1996; Fossum *et al.*, 1999). La velocidad de instilación fue dependiente de la resistencia vascular de cada animal, oscilando entre 10-15 segundos. Se registró la hora en que se inició la instilación de la solución de contraste.

- Se procedió a la evaluación de la intensidad de la tinción y el área de distribución del colorante en el parénquima hepático en el tiempo y bajo observación con luz violeta de la lámpara de Wood, mientras que un ayudante realizaba el registro fotográfico sin flash hasta observar la disminución de la intensidad de la tinción debida a la dilución del colorante al entrar en la circulación sistémica.
- El registro de tiempo se hizo en intervalos de cada 10 segundos, tomándose nota del momento en que se logró la máxima distribución del colorante en el parénquima hepático desde su inoculación.
- Una vez finalizado el experimento, se procedió a retirar el catéter, practicando hemostasia en la pequeña vena afectada mediante presión directa o indirecta de la zona, la aplicación de puntos de sutura hemostáticos temporales o mediante la aplicación tópica de gotas de adrenalina, en ese orden, dependiendo el grado de sangrado de cada animal.
- Una vez comprobado el cese de sangrado, se procedió al lavado del asa intestinal afectada con suero fisiológico tibio estéril y al retiro de los puntos hemostáticos temporales cuando fueron utilizados.
- El asa intestinal ya lavada fue devuelta a la cavidad abdominal, para luego proceder al cierre de esta última con sutura absorbible 3-0 y finalmente al cierre de la herida en piel utilizando sutura no absorbible 3-0.
- Finalizada la cirugía se procedió a retirar todo el material empleado, limpiar la piel anexa a la herida quirúrgica y a la aplicación topical de Violeta de Genciana.

Las imágenes del procedimiento quirúrgico-experimental pueden apreciarse en las Figuras 1 y 2.

3.3.2.3. Manejo postquirúrgico

Una vez concluida la cirugía, cada animal fue colocado temporalmente en una jaula transportadora de plástico con abundante papel toalla blanco a manera de cama. Para evitar la hipotermia del paciente se utilizaron bolsas calefactoras rellenas de arroz previamente calentadas al horno microondas. Los pacientes se colocaron en decúbito esternal o en decúbito lateral, cambiándolos de posición suavemente cada media hora, hasta la recuperación anestésica completa del paciente.

Teniendo como hora de inicio la hora de inoculación del medio de contraste, cada 2 horas se procedió al cambio del papel toalla colocado a manera de cama, observándolo a la luz de la lámpara de Wood, para detectar la presencia de fluoresceína en la orina. Este procedimiento se continuó cada 2 horas, animal por animal, hasta obtener orina sin vestigios detectables de fluoresceína a la lámpara de Wood. Se tomó nota del tiempo transcurrido para cada animal.

El manejo postoperatorio de cada animal durante los 7 días inmediatos a la cirugía se realizó en jaulas individuales para facilitar su recuperación y evitar posibles agresiones entre ellos.

El manejo del dolor se realizó mediante la administración de Meloxicam 0,2 mg/kg subcutáneo cada 24 horas por 3 días y antibioterapia preventiva con Gentamicina 6 mg/kg subcutánea cada 24 horas por 3 días (Carpenter, 2001; Mudarra, 2011).

El retiro de puntos externos se realizó a los 7 días de la intervención quirúrgica, no observándose complicaciones en la cicatrización.

3.3.3. Registro de datos:

En cada uno de los animales de cada grupo experimental se evaluó:

- Area de tinción
- Intensidad de tinción
- Tiempo transcurrido desde la inoculación hasta la máxima tinción del hígado durante la cirugía.
- Tiempo de excreción en orina

AREA DE TINCION: (Figura 3) Se evaluó el alcance anatómico de la tinción de la siguiente manera:

- negativo
- + por lo menos un 25% del parénquima hepático
- ++ más del 50% del parénquima hepático, sin cubrir la totalidad
- +++ 95% a más del parénquima hepático

INTENSIDAD DE TINCION (Figura 4) Se evaluó la visibilidad de la tinción fluoresceínica en el parénquima hepático bajo la luz ultravioleta de la lámpara de Wood respecto a los órganos no coloreados de la siguiente manera:

- no se aprecia
- + se aprecia con dificultad aún con lámpara de Wood.
- ++ se aprecia a moderada intensidad, siendo notoria la diferencia con los órganos no coloreados con lámpara de Wood.
- +++ se aprecia con facilidad aún sin lámpara de Wood siendo muy notoria la diferencia en comparación a los órganos no coloreados.

TIEMPO A LA MÁXIMA TINCIÓN DEL HÍGADO: se midió el tiempo transcurrido desde el inicio de la inoculación de la tinción hasta lograr la máxima tinción del parénquima hepático.

TIEMPO DE EXCRECIÓN EN ORINA: se midió a partir de la hora de inoculación, en intervalos de cada 2 horas, para lo cual los animales fueron ubicados sobre papel absorbente blanco a manera de pañal el cual se renovó cada 2 horas. La fluoresceína se excreta por vía urinaria, por lo que la exposición a la luz de la lámpara de Wood reveló la presencia de fluoresceína en la orina. (Figura 5)

Las observaciones fueron registradas en cuadros para cada una de los Grupos experimentales y para cada variable.

3.3.4. Análisis de datos:

Los resultados obtenidos fueron ingresados a una base de datos para posteriormente ser analizados mediante el programa estadístico SPSS 17 para las siguientes pruebas estadísticas:

- a) Kruskal Wallis: para determinar diferencias entre los grupos experimentales para cada variable en estudio
- b) U de Mann-Whitney de dos muestras. Para determinar diferencias entre los resultados obtenidos en los diferentes grupos tomados de a cada dos.

3.4. Consideraciones éticas:

Se cumplieron las normas y recomendaciones del Comité de Ética y Bienestar Animal de la FMV-UNMSM para el manejo de los animales durante todo el experimento.

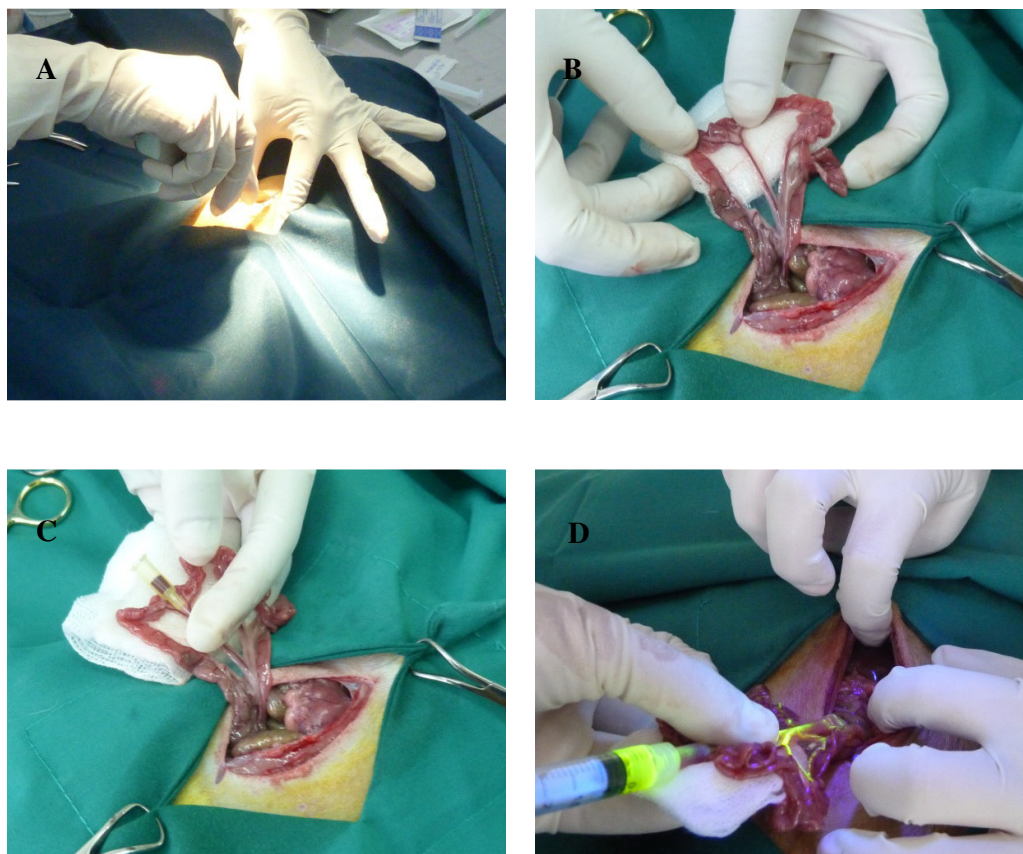


Figura 1. Primera parte del procedimiento quirúrgico-experimental. **A:** Se practica la incisión por la línea media, caudal a la apófisis xifoides. **B:** Se exterioriza un asa intestinal yeyunal y se selecciona una vena lo suficientemente recta, ancha y visible para la inserción del catéter. **C:** Introducción del catéter dentro de la luz de la vena yeyunal. **D:** Se procede a la inyección de la solución de contraste.

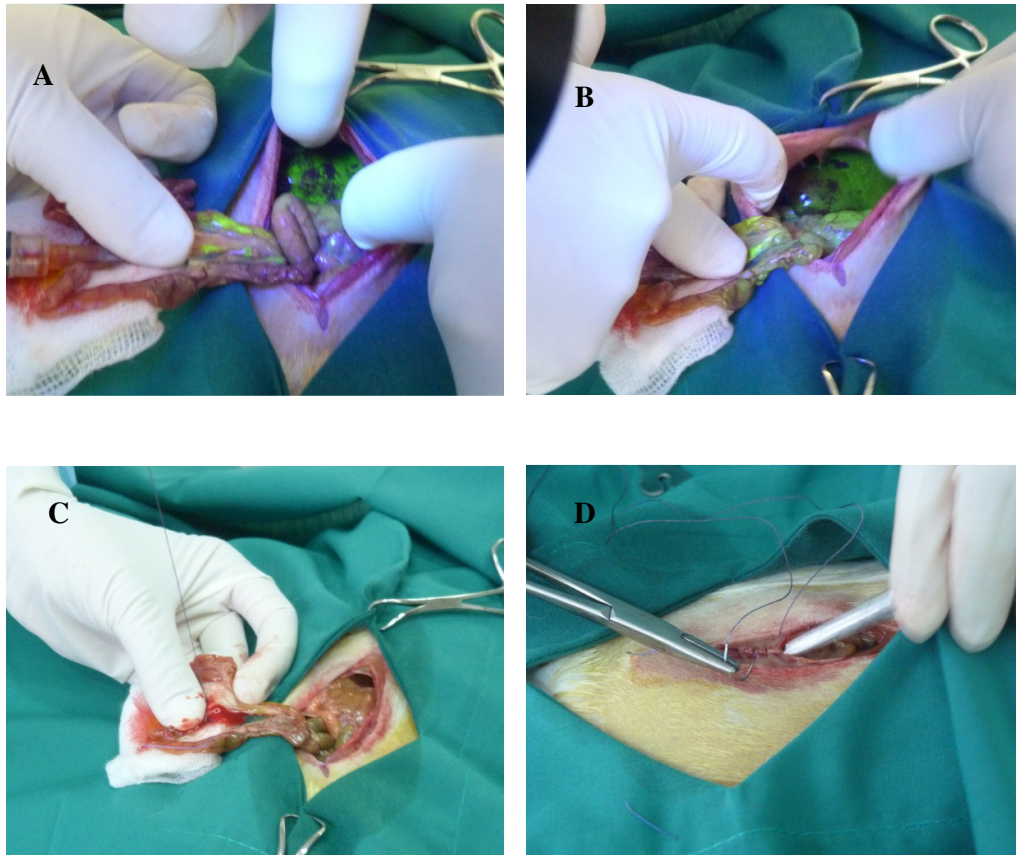


Figura 2: Segunda parte del procedimiento quirúrgico-experimental. **A:** Finalizada la inoculación se observa la distribución del colorante en el hígado. **B:** Manteniendo la presión digital en el punto de inserción del catéter, se completa la observación del área y la intensidad de tinción. **C:** Se realiza un punto de sutura provisional en el vaso que fue cateterizado, para generar hemostasia. **D:** Inicio del cierre de la cavidad abdominal, con patrón de sutura continuo e hilo absorbible 3-0.

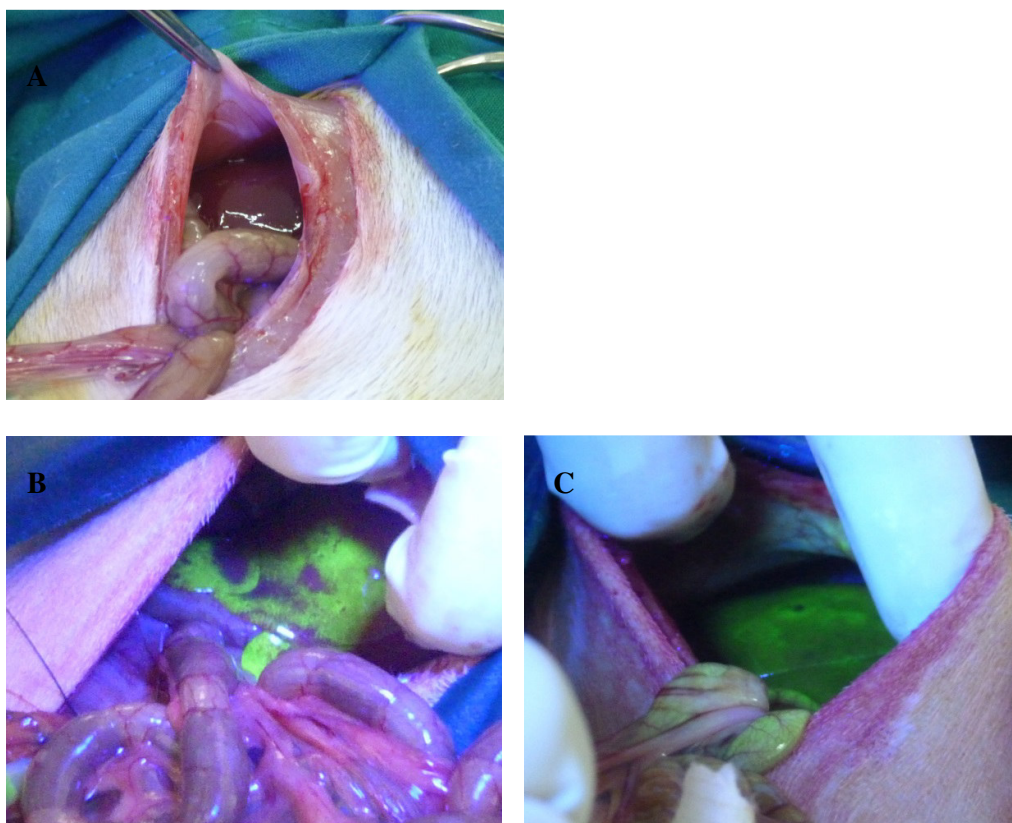


Figura 3: Evaluación del área de tinción del parénquima hepático en los animales del estudio*. **A:** No se observa tinción, imagen correspondiente al animal 8 perteneciente al grupo A (grupo control). **B:** Área de tinción ++ (se colorea más del 50% del parénquima hepático, sin cubrir la totalidad). La fotografía corresponde al animal 2 del grupo C. **C:** Área de tinción +++ (95% a más del parénquima hepático). La imagen corresponde al animal 14 del grupo D.

* Ningún animal del estudio evidenció un área de tinción + (por lo menos el 25% del parénquima hepático), debido a lo cual no se muestran imágenes.

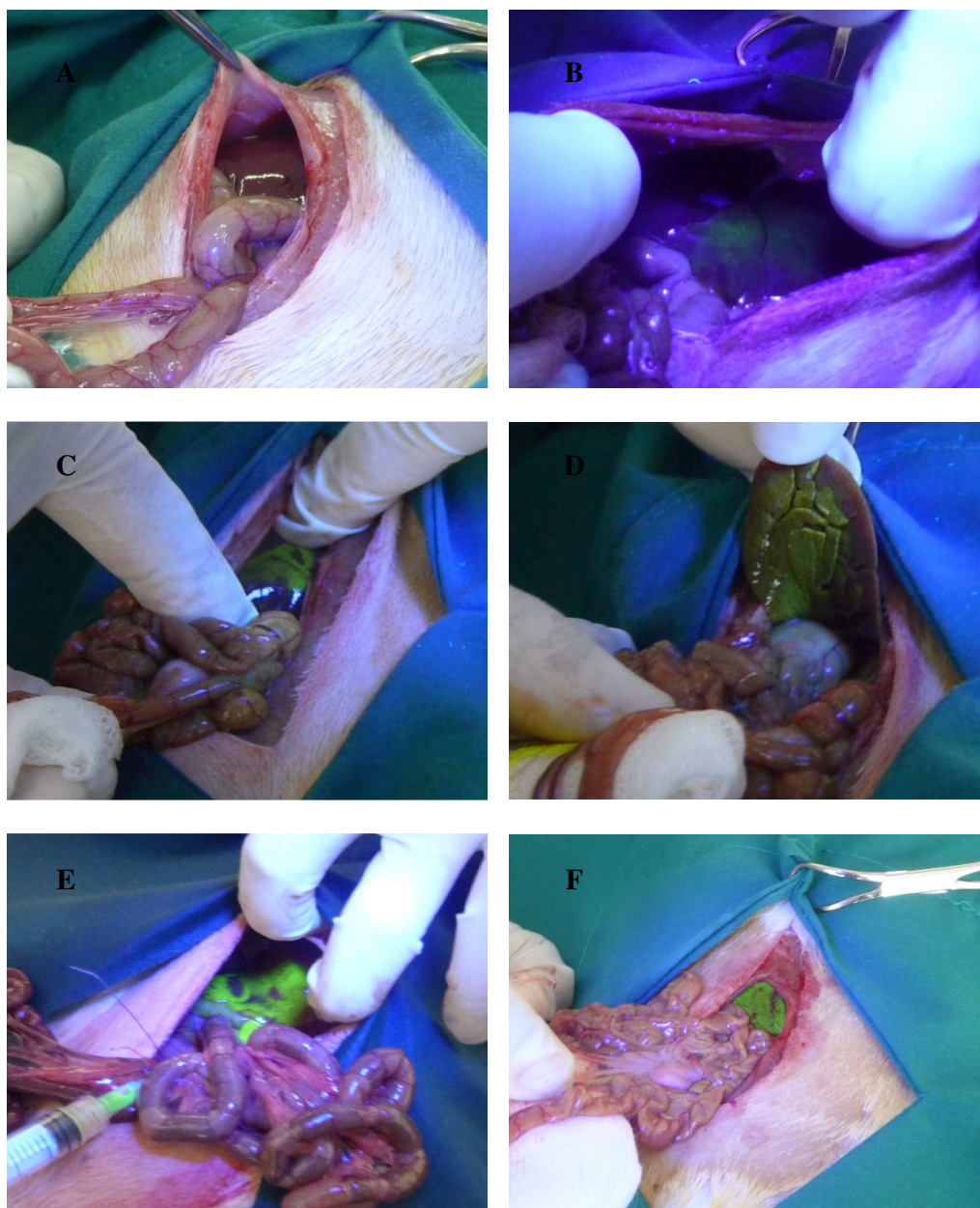


Figura 4: Evaluación de la intensidad de tinción. **A:** Tinción negativa. La imagen corresponde al animal 8 del grupo A (grupo control). **B:** Intensidad de tinción + (se aprecia con dificultad aún con lámpara de Wood). La imagen corresponde al animal 17 del grupo B. **C y D:** Intensidad de tinción ++ (se aprecia a modera intensidad, siendo notoria la diferencia con los órganos no coloreados bajo la iluminación de la lámpara de Wood). La imagen corresponde al animal 7 del grupo C (vistas parietal y visceral del hígado). **E y F:** Intensidad de tinción +++ (se aprecia con facilidad aún sin lámpara de Wood siendo muy notoria la diferencia versus órganos no coloreados). Las imágenes corresponden a los animales 2 del grupo C y 19 del grupo D.

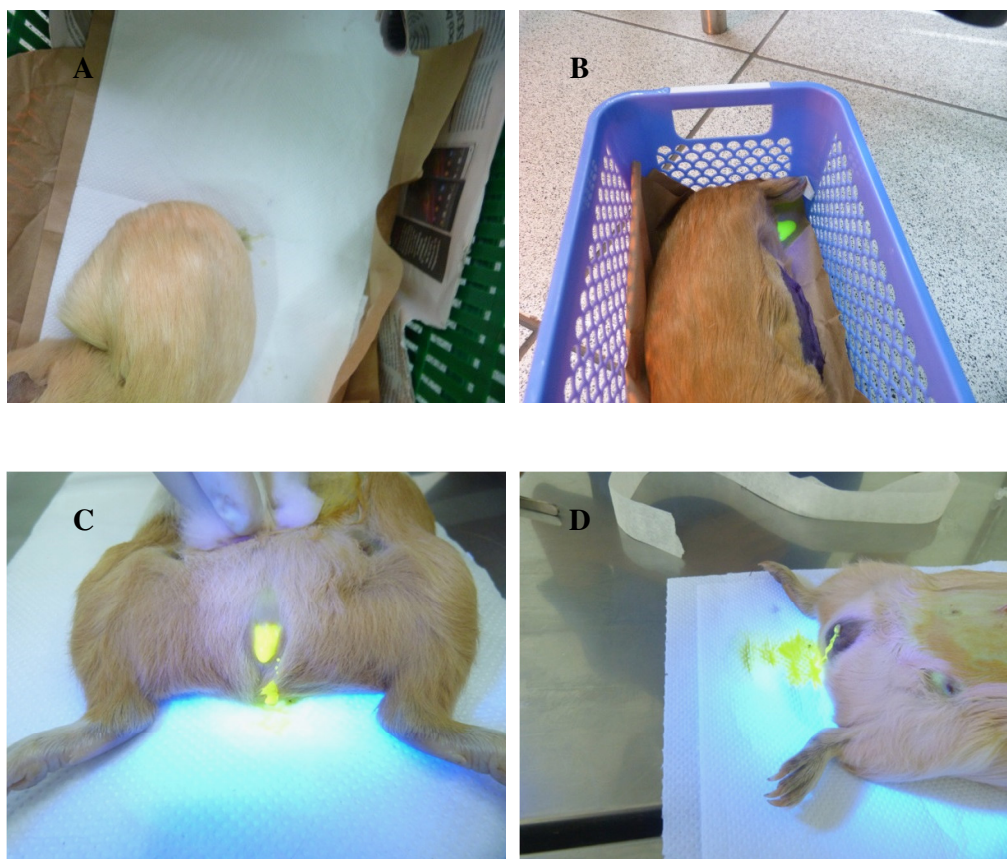


Figura 5: Visualización de la excreción de la fluoresceína en orina, bajo la luz de la lámpara de Wood.: **A:** Animal 1 del grupo A (control). No se observa reacción fosforescente bajo la lámpara de Wood. **B:** Evidencia de la presencia de fluoresceína en orina en el cuy 12 del grupo B. **C:** Animal 10 del grupo C, con evidente presencia de fluoresceína en orina. **D:** Animal 14 del grupo D: presencia de fluoresceína en orina.

RESULTADOS

Los resultados de las observaciones realizadas durante la investigación para los animales de los grupos experimentales A (control), B, C y D se resumen en el cuadro 1. El resumen de los resultados de las pruebas estadísticas de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney se detallan en los cuadros 2 al 5.

4.1. Area de tinción

El cuadro 2 muestra que la prueba de Kruskal Wallis reveló diferencia estadística significativa ($p < 0,05$) entre los cuatro grupos A, B, C y D. Sin embargo, cuando se enfrentaron los tres grupos tratados con fluoresceína (B, C y D), la misma prueba arrojó que no existía diferencia estadística entre ellos, lo cual indica que la distribución del colorante fue similar independientemente de la concentración de fluoresceína utilizada, correspondiendo al 95% a más del parénquima hepático (+++), existiendo sólo diferencia cuando se enfrentaron con el grupo control (Grupo A), el cual sólo recibió suero fisiológico sin colorante.

4.2. Intensidad de tinción:

El cuadro 3 muestra que al enfrentar los cuatro grupos A, B, C y D la prueba de Kruskal Wallis arrojó diferencia estadística significativa ($p < 0,05$). Lo mismo ocurrió cuando solo se enfrentaron los tres grupos tratados con fluoresceína (B, C y D). Para determinar entre qué grupos existía diferencia, se realizó la prueba de U de Mann-Whitney tomando los grupos de dos en dos. Al comparar el grupo B de dosis baja (fluoresceína al 0,1%) con el grupo C de dosis media (fluoresceína 0,5%) se observó diferencia estadística significativa; lo mismo ocurrió al comparar el grupo B de dosis baja (fluoresceína 0,1%) con el grupo D de dosis alta (fluoresceína 1%). La comparación entre el grupo C de dosis media (fluoresceína 0,5%) y el grupo D de dosis alta (fluoresceína 1%) no arrojó diferencia estadística, por lo que se puede afirmar que la intensidad de tinción es similar para los grupos C y D, siendo apreciable con facilidad aún sin lámpara de Wood, siendo muy notoria la diferencia versus los órganos no coloreados (+++) siendo inferior en el caso del grupo B cuya tinción fue apreciable con dificultad aún con lámpara de Wood (+) y nula en el grupo A o grupo control.

4.3. Tiempo a la máxima tinción del hígado:

Al enfrentar los cuatro grupos A, B, C y D la prueba de Kruskal Wallis arrojó diferencia estadística significativa (cuadro 4). Sin embargo, cuando se enfrentaron los tres grupos tratados con fluoresceína (B, C y D), la misma prueba arrojó que no existía diferencia estadística entre ellos, lo cual indica que el tiempo que transcurre desde la inoculación del colorante hasta alcanzar la máxima tinción del hígado fue similar independientemente de la concentración de fluoresceína utilizada, existiendo sólo diferencia cuando se enfrentaron con el grupo control (Grupo A), el cual sólo recibió suero fisiológico sin colorante. El tiempo transcurrido osciló en los animales tratados entre 30 y 70 segundos con una mediana de 50 segundos.

4.4. Tiempo de excreción en orina:

Al enfrentar los cuatro grupos A, B, C y D la prueba de Kruskal Wallis arrojó diferencia estadística significativa (cuadro 5). Lo mismo ocurrió cuando se enfrentaron los tres grupos tratados con fluoresceína (B, C y D). Para determinar entre qué grupos existía diferencia, se realizó la prueba de U de Mann-Whitney tomando los grupos de dos en dos. Al comparar el grupo B de dosis baja (fluoresceína al 0,1%) con el grupo C de dosis media (fluoresceína 0,5%) se observó diferencia estadística significativa. Sin embargo, al comparar el grupo B de dosis baja (fluoresceína 0,1%) con el grupo D de dosis alta (fluoresceína 1%) y el grupo C de dosis media (fluoresceína 0,5%) con el grupo D de dosis alta (fluoresceína 1%) no se halló diferencia estadística. Esto sugiere que el tiempo es claramente diferente entre los grupos B y C, aunque estadísticamente no se observe dicha diferencia al comparar los grupos B y D y los grupos C y D. Debido a que estos datos estadísticos son algo confusos, al remitirnos a los cuadros con los resultados originales (cuadro 1) se puede observar que los valores obtenidos son muy similares para los grupos C y D, con rangos de 12-16 h con una mediana de 12 h y 10-12 h con una mediana de 12 h respectivamente, mientras que existe una mayor diferencia con respecto al grupo B, el cual tuvo un rango más amplio de 6 -12 h con una mediana de 8 h, lo cual sugiere que aparentemente los animales que recibieron una concentración más baja del colorante excretaron la fluoresceína en menor tiempo.

Cuadro 1: Hallazgos para cada una de las variables por grupo experimental de cuyes (*Cavia porcellus*) inoculados vía portal con fluoresceína.

Grupo experimental	Tratamiento	Animal	Área de tinción	Intensidad de tinción	Tiempo de tinción máxima del hígado	Tiempo de excreción en orina
A	ClNa 0.9%	1	-	-	-	-
		3	-	-	-	-
		6	-	-	-	-
		8	-	-	-	-
		9	-	-	-	-
B	Fluoresceína sódica al 0,1%	11	+++	+	60 seg	8 h
		12	+++	+	40 seg	12 h
		15	+++	+	50 seg	6 h
		16	+++	+	40 seg	8 h
		17	+++	+	60 seg	8 h
C	Fluoresceína sódica al 0,5%	2	++	+++	30 seg	16 h
		4	++	+++	30 seg	12 h
		5	+++	+++	50 seg	14 h
		7	+++	++	70 seg	12 h
		10	+++	+++	30 seg	12 h
D	Fluoresceína sódica al 1%	13	++	+++	50 seg	12 h
		14	+++	+++	60 seg	12 h
		18	+++	+++	50 seg	12 h
		19	+++	+++	60 seg	10 h
		20	+++	+++	70 seg	12 h

Cuadro 2: Resumen de los resultados para las pruebas de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney para la variable área de tinción.

Prueba estadística	Grupos experimentales	P
Kruskall Wallis	A, B, C y D	0,002
Kruskall Wallis	B, C y D	0,311
U de Mann-Whitney	B y C	0,310
U de Mann-Whitney	B y D	0,690
U de Mann-Whitney	C y D	0,690

Cuadro 3: Resumen de los resultados para las pruebas de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney para la variable intensidad de Tinción.

Prueba estadística	Grupos experimentales	P
Kruskall Wallis	A, B, C y D	0,000
Kruskall Wallis	B, C y D	0,002
U de Mann-Whitney	B y C	0,008
U de Mann-Whitney	B y D	0,008
U de Mann-Whitney	C y D	0,690

Cuadro 4: Resumen de los resultados para las pruebas de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney para la variable tiempo a la máxima tinción del hígado.

Prueba estadística	Grupos experimentales	P
Kruskall Wallis	A, B, C y D	0,005
Kruskall Wallis	B, C y D	0,207
U de Mann-Whitney	B y C	0,310
U de Mann-Whitney	B y D	0,310
U de Mann-Whitney	C y D	0,151

Cuadro 5: Resumen de los resultados para las pruebas de Kruskal Wallis y U de Mann-Whitney para la variable tiempo de excreción en orina.

Prueba estadística	Grupos experimentales	P
Kruskall Wallis	A, B, C y D	0,001
Kruskall Wallis	B, C y D	0,013
U de Mann-Whitney	B y C	0,016
U de Mann-Whitney	B y D	0,056
U de Mann-Whitney	C y D	0,222

DISCUSIÓN

La inoculación de fluoresceína sódica a través de una vena yeyunal, conduce el colorante hacia la vena porta, la cual se encarga de llevar la tinción al hígado distribuyéndolo a todo el parénquima hepático, siendo en consecuencia un componente distal del sistema venoso portal del cual como lo describen Gregerson *et. al.* (1996) y Cooper y Schiller (1975). La distribución del colorante en el parénquima hepático es independiente a la concentración de fluoresceína utilizada.

En cuanto a la intensidad de tinción, las concentraciones de 0,5% y 1% mostraron una alta intensidad siendo fácilmente visible aún sin lámpara de Wood, mientras que la concentración de 0,1% fue deficiente. Estas concentraciones resultaron similares a las utilizadas en oftalmología veterinaria para la detección de úlceras corneales (Baraboglia, 2009), y difieren de los datos mencionados por Takayama *et al.* 1992 quienes utilizaron exitosamente una solución de 0,06% a nivel de *bypass* coronarios, concentración incluso menor a la de 0,1% utilizada en el presente estudio y que no brindó una intensidad de tinción fácilmente detectable a la vista. Por otro lado, las concentraciones que resultaron exitosas en el presente estudio (0.5% y 1%) son inferiores a las que cita la literatura para otros procedimientos, tales como la angiografía

de fondo de ojo que utiliza la solución al 10-20% (Peiffer y Petersen-Jones, 2002) y la detección de la viabilidad de segmentos intestinales en la que Ellison (1993) recomienda el uso de una solución del 10%, probablemente porque en dichos procedimientos la fluoresceína una vez inyectada a una vena periférica se mezcla con toda la sangre circulante llegando muy diluida a los órganos blanco, mientras que en el presente trabajo la inoculación de la fluoresceína sufre una dilución bastante menor ya que directamente es drenada hacia el hígado sin pasar antes por la circulación general, tratándose de una circulación local.

En cuanto al tiempo que transcurre hasta alcanzar la máxima tinción no se han encontrado referencias en la literatura respecto al uso de fluoresceína en el sistema venoso portal. En el presente trabajo se obtuvieron tiempos dentro del rango de 30-60 segundos tras la inoculación. Ellison (1993) recomienda esperar dos minutos luego de la aplicación de la solución de fluoresceína en una vena periférica para la técnica de detección de la viabilidad de segmentos intestinales en perros y gatos; por otro lado el tiempo recomendado para la angiografía de fondo de ojo en animales de compañía es de 5 a 15 segundos desde la inoculación en una vena periférica (Petersen-Jones y Crispin, 1999). Con respecto al uso de otras sustancias, Lamb y Daniel (2002) mencionan que en la escintigrafía, el Tecnecio 99m administrado a través del colon es detectado en hígado 10-14 segundos tras su administración en perros normales.

La excreción de la fluoresceína en orina ocurrió dentro de un rango de 6 - 16 horas tras la inoculación en el sistema venoso portal de los cuyes del estudio. Al respecto, la literatura consultada menciona que la excreción urinaria total se produce 24-36 horas tras la administración endovenosa en caninos en dosis 10-15 mg/kg (Cimino Brown, 2006) y en el caso de gatos esta se produce dentro de las 24 horas tras su administración oral o subcutánea en dosis de 0,3 ml/gato de solución al 10% (Mentzel 1999; Neilson 2002). El menor tiempo observado en los cuyes del estudio en comparación a lo reportado en gatos se justifica en función a la vía de administración, ya que la vía endovenosa (usada en este estudio) es una vía más rápida que las vías oral y subcutánea. En cuanto al tiempo de excreción observado en perros, los resultados del presente estudio difieren de lo expresado por la literatura que sostiene que las especies carnívoras eliminan la mayor parte de los medicamentos mediante filtración glomerular

de manera más rápida que las especies herbívoras, atribuyendo este hecho a una tasa de filtración glomerular mayor en los carnívoros (Ruiz, 2001).

Finalmente, debe mencionarse que no se produjeron procesos colaterales ni reacciones adversas durante el proceso experimental y post quirúrgico, lo cual sugiere la inocuidad del empleo intravenoso portal de soluciones de fluoresceína sódica en cuyes.

CONCLUSIONES

1. La inoculación de soluciones de fluoresceína sódica a través de una vena yeyunal tributaria de la vena porta, independientemente de la dilución, tiene una alta distribución en el hígado, coloreando el 95% a más del parénquima hepático.
2. Las concentraciones de 0.5% y 1% fueron igualmente eficaces al lograr el máximo nivel de intensidad de tinción, mientras que la concentración más baja de 0.1% fue pobremente visible.
3. El tiempo transcurrido a la máxima tinción del hígado es independiente de la concentración de fluoresceína utilizada.
4. Todos los animales inoculados lograron la excreción completa de la fluoresceína inyectada en las primeras 16 horas; sin embargo el presente trabajo no permite afirmar si existe diferencia entre las distintas concentraciones del colorante.
5. Las diferentes concentraciones de fluoresceína demostraron su inocuidad y seguridad al usarse por vía intravenosa portal en cuyes.

RECOMENDACIONES

1. Realizar ensayos similares en otras especies animales, como caninos y felinos.
2. Realizar nuevos ensayos sobre tiempo de excreción en orina utilizando más animales por grupo experimental para determinar si existen diferencias entre las distintas concentraciones del colorante.

LITERATURA CITADA

Akcakaya A, Dolay K, Muslumanoglu M, Karakelleoglu A. 2000. Assessment of intraoperative intestinal viability with fluorescein. Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery. Vol 6 N 1: 18-23

Alconcer A, Rosillo P, Toranzo LG, Rosales JT. 1977. La prueba de la fluoresceína y la flebotopografía en la investigación de las venas perforantes insuficientes. Angiología. Vol XXIX. N° 4 : 170-179

Alpert B, Vasconez L. 1980. The intraoperative use of fluorescein as an indicator of tissue viability. Western Journal of Medicine 133 * 1 : 58-58. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1272191/pdf/westjmed00227-0063b.pdf>

Baraboglia E. 2009. Uso de la fluoresceína en la práctica clínica veterinaria. Revista electrónica de Veterinaria Vol. 10, N° 3. 10 p. Disponible en. <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n030309/030906.pdf>

Benevides G, Nogueira M, Bessa RS, Menezes A, Bezerra CE, Franco M. 2011. Lobação do fígado e distribuição intraparenquimal da veia porta no preá (*Galea spixii* Wagler, 1831). Biotemas, 24 (3):105-110

Bradbury M, Kavanagh P, Bechtold R, Chen M, Ott D, Regan J, Weber T. 2002. Mesenteric venous thrombosis: diagnosis and noninvasive imaging. RadioGraphics 22, 527-541

Buffington CA, Woodworth BE. 1997. Excretion of fluorescein in the urine of women with interstitial cystitis. J. Urol. 158(3 Pt 1):786-9

- Bulkley GB, Zuidema GD, Hamilton SR, O'Mara CS, Klacsmann PG, Horn SD. 1981. Intraoperative determination of small intestinal viability following ischemic injury: a prospective, controlled trial of two adjuvant methods (doppler and fluorescein) compared with standard clinical judgment. *Ann Surg.*; 193(5): 628–637.
- Chandrasekharam V, Talwar D, Bhatnagar V . 2007. Evaluation of the vascularity of an isolated bowel segment using fluorescein angiography in rats. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons* Vol 12, Issue Number: 2 , p 65-67
- Cimino Brown D. 2006. Intestino delgado. En: Slatter, D. *Tratado de cirugía en pequeños animales*. 1er volumen. 3ª ed. Argentina: Intermédica. p 759
- Clemons DJ, Seeman JL. 2011. *The laboratory guinea pig*. 2º ed. United States of America. CRC Press. 172 p.
- Cooper G, Schiller A. 1975. *Anatomy of the guinea pig*. United States of America; Harvard University Press. 417 p.
- Crow S, Walshaw S, Boyle J. 2009. *Manual of clinical procedures in dogs, cats, rabbits and rodents*. 3rd ed. United States of America; Willey-Blackwell. 396 p
- De Toledo M, Marinovic C, Toledo E, De Oliveira P, Nogueira M, Miglino MA. 2011. Anatomia do fígado de fetos de guinea pig em final de gestacao (*Cavia porcellus* Linnaeus, 1758). *Biotemas* 24 (3):97-103
- Ellison, G. 1993. Intestinos. En: Bojrab J, *Técnicas actuales en cirugía de animales pequeños*. 3ª ed. Argentina: Intermédica. p 241-283
- Erol OO, Spira M. 1980. Secondary musculocutaneous flap: an experimental study. *Plast Reconstr Surg.*Mar;65(3):277-82
- Fossum TW, Hedlund CS, Hulse D, Johnson A, Seim H, Willard M, Carroll G. 1999. *Cirugía en pequeños animales*. 1º ed. Buenos Aires: Intermédica. 1282 p.
- Fowler M. 1995. *Restraint and handling of wild and domestic animals*. 2nd ed. United States of America; Iowa State University Press. 383 p
- Freeman DE, Gentile DG, Richardson DW, Fetrow JP, Tulleners EP, Orsino JA, Cimprich R. 1988. Comparison of clinical judgment, Doppler ultrasound, and fluorescein fluorescence as methods for predicting intestinal viability in the pony. *Am. J. Vet. Res.* 49(6):895-900
- García PP, López G. 2007. Evaluación de la absorción y metabolismo intestinal. *Nutrición Hospitalaria* Vol. 22 supl 2. Madrid.:5-13.
- Gelatt K. 2007. Farmacología y terapéutica en oftalmología clínica. En: Herrera, D. *Oftalmología clínica en animales de compañía*. Argentina: Intermédica. p 3-31

Gregerson H, Lindkaer Jensen S, Moody F, Shokouth-Amiri M. 1996. Essentials of experimental surgery: Gastroenterology. Singapore; CRC Press. 784 p.

[ICVGAN] International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature. 2012. Nómina Anatómica Veterinaria. 5th ed. Hannover, Germany. 177 p

Iturriaga MP. 2009. Problemas de eliminación en felinos. Publicado en Selecciones Veterinarias. Disponible en: <http://www.seleccionesveterinarias.com/articulos/43-etologia/108-problemas-de-eliminacion-en-felinos>

Johnson S, Sherding R. 1996. Enfermedades del hígado y del tracto biliar. En: Birchard, S. Manual clínico de pequeñas especies. Vol 1. México: McGraw Hill – Interamerica. p 856-901

Keer R, Weber RK, Draf W, Radziwill R, Wienke A. 2003. Complications of lumbar administration of 5% sodium fluorescein solution for detection of cerebrospinal fluid fistula. *Laryngorhinootologie*;82(12):833-8.

Kovač M, Toth J, Schütttert B, Tambur Z, Kulišić Z, Mihailović M. 2000. Diagnosis, anesthesia and operative repair of urinary bladder rupture in foals. *Acta Veterinaria (Beograd)* Vol. 50. No. 5-6: 281-288.

Krakower C, Hoffman WA, Axtmayer JH. 1943. Portal-systematic collateral veins in the guinea pig with schistosomal cirrhosis of the liver and a discussion of congestive splenomegaly. *Archives of Pathology Chicago*, 36: 39-50.

Lamb C, Daniel G. 2002. Diagnostic imaging of dogs with suspected portosystemic shunting. *Compend Cont Educ Pract Vet*;24:626-635.

Lara BA, Satyanarayan B, Aylward S, Spence R. 2006. Modalities for the assessment of burn wound depth. *J Burns Wounds*. 2006; 5: e2. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1687143/>

Llapapasca O. 1976. Estudio anatómico descriptivo del sistema digestivo del cuy (*Cavia cobayo*). Tesis para optar el grado de Bachiller en Medicina Veterinaria. UNMSM-FMV.

Mentzel R 1999. Aspersión urinaria en felinos. Asociación argentina de medicina felina. Disponible en <http://www.aamefe.org/asper.html>

Miclaus C, Nicola T, Igna C, Miclaus M. 2006. Intraoperative evaluation of bowel viability: comparative experimental study through three methods. *Cercetări Experimentale & Medico-Chirurgicale*; Anul XII,Nr.1. p. 37-40

Mudarra I. 2011 Guía de anestesia y analgesia en cobayas. España; Servicio de Experimentación Animal – Universidad Miguel Hernández. 9 p

Neilson J. 2002. Feline elimination disorders. 2002 Wild West Veterinary Conference. Disponible en <http://catnmore.com/animals/pdfs/FelineEliminationProblemSolving.pdf>

Noga EJ y Udomkusonsri P. 2002. Fluorescein: a rapid, sensitive, non letal method for detecting skin ulceration in fish. Vet Pathol 39:726–731

Nyland T, Mattoon J, Herrgesell E, Wisner E. 2002. Hígado. En: Nyland T, Mattoon J. Diagnóstico ecográfico en pequeños animales. 2° ed. España: Multimédica. P 98-135

Ozbulbul NI, 2011. Congenital and acquired abnormalities of the portal vein system: multidetector CT appearances. Diagn Interv Radiol; 17:135-142

Páral J, Subrt Z, Lochman P, Ferko A, Dusek T, Slaninka I, Cecka F, Louda M, Romzova M, Jon B, Kaska M. 2009. Peroperative diagnostics of acute bowel ischemia using ultraviolet light and fluorescein dye. Rozhl Chir ; 88(10):590-5

Páral J, Ferko A, Plodr M, Raupach J, Hadzi-Nikolov D, Dolezal D, Chovanec V. 2007. Laparoscopic diagnostics of acute bowel ischemia using ultraviolet light and fluorescein dye: an experimental study. Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques; 17(4):291-295

Peiffer R, Petersen-Jones S. 2002. Oftalmología de pequeños animales: un enfoque orientado a la resolución de problemas. 3ª ed. España; Harcourt. 266 p.

Pérez LA. 1984. Diferencias cualitativas y cuantitativas del líquido ascítico según el sitio de obstrucción del retorno venoso intraperitoneal. Tesis. Universidad Francisco Marroquín - Facultad de Medicina. Guatemala. 35 p

Petersen-Jones SM, Crispin S. 1999. Manual de oftalmología en pequeños animales. Colección BSAVA. España; Harcourt Brace. 450 p

Popesko P, Rajtová V, Horák J. 2002. A colour atlas of anatomy of small laboratory animals. Vol. 1. England; Saunders. 255 p.

Puertas D, Sevilla CM. 2002. Obstrucción congénita de la vía lagrimal Rev Esp Pediatr, 2002; 58 -02: 145 – 150.

Robles CE, Briz J. 2001. Evaluación de quemaduras utilizando fluoresceína y lámpara de Wood: modelo experimental. Rev. Guatemalteca cir:10(2):39-42

Rosas C, Bélgica Vásquez P, Del Sol M. 2010. Descripción histológica e histoquímica del hígado de cobayo (*Cavia porcellus*). Int. J. Morphol. 28(1): 151-156.

Ruiz J. 2001. Factores fisiológicos que modifican la acción de los fármacos en medicina veterinaria. Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias Vol.14(1): 36-48.

Saafan ME, Ragab SM, Albirmawy OA. 2006. Topical intranasal fluorescein: the missing partner in algorithms of cerebrospinal fluid fistula detection. Laryngoscope;116(7):1158-61.

Sanz de Villalobos E, Carballo F. 2000. Pruebas de función pancreática exocrina. *Revis Gastroenterol* 2000; 4: 167-176.

Slutzki S, Halpern Z, Negri M, Kais H, Halevy A. 1996. The laparoscopic second look for ischemic bowel disease. *Surgical Endoscopy* 10: 729-731.

Spirito M. 2004. Chirurgia dell'ombelico. Proceedings of the Annual Meeting of the Italian Association of Equine Veterinarians, Perugia, Italy 2004. Disponible en: <http://www.ivis.org/proceedings/SIVE/2004/lectures/spirito5.pdf>

Suckow MA, Stevens KA, Wilson RP. 2012. The laboratory rabbit, guinea pig, hamster and other rodents. 2012. United States of America. Elsevier Press. 1288 p.

Suter PF. 1975 Portal vein anomalies in the dog: their angiographic diagnosis. *Veterinary Radiology*, 16:84-97

Takayama T, Wanibuchi Y, Suma H, Terada Y, Saito T, Fukuda S, Furuta S. 1992. Intraoperative coronary angiography using fluorescein: basic studies and clinical application. *Vascular and Endovascular Surgery* Vol. 26, No. 3: 193-199

Talbot RW, Hynd. JW. 1985. Intermittent sampling of portal venous blood and bile from guinea pigs. *Laboratory Animals*; 19: 173-176.

Tobias KM. 2006. Derivaciones portosistémicas y otras anomalías vasculares hepáticas. En: Slatter, D. *Tratado de cirugía en pequeños animales*. Argentina: Intermédica. p 854-883

Wolf G, Greistorfer K, Stammberger H. 1997. Endoscopic detection of cerebrospinal fluid fistulas with a fluorescence technique. Report of experiences with over 925 cases. *Laryngorhinootologie*;76(10):588-94

ANEXOS

Anexo 1:

Animales del estudio, según grupo experimental, con sus respectivos pesos prequirúrgicos y la fecha en que fueron intervenidos.

Grupo experimental	Tratamiento	Fecha	Animal	Peso
A	ClNa 0.9%	27/05/2013	1	750 g
		03/06/2013	3	880 g
		11/06/2013	6	780 g
		18/06/2013	8	840 g
		25/06/2013	9	750 g
B	Fluoresceína sódica al 0,1%	09/07/2013	11	1000 g
		09/07/2013	12	1000 g
		23/07/2013	15	930 g
		23/07/2013	16	860 g
		30/07/2013	17	1050 g
C	Fluoresceína sódica al 0,5%	27/05/2013	2	900 g
		03/06/2013	4	840 g
		11/06/2013	5	850 g
		18/06/2013	7	940 g
		25/06/2013	10	800 g
D	Fluoresceína sódica al 1%	16/07/2013	13	810 g
		16/07/2013	14	940 g
		30/07/2013	18	820 g
		07/08/2013	19	855 g
		07/08/2013	20	815 g

Anexo 2:

Valores numéricos asignados a las variables cualitativas para la ejecución de las pruebas estadísticas:

Grupo experimental	Tratamiento	Animal	Área de tinción	Intensidad de tinción	Tiempo de tinción máxima del hígado	Tiempo de excreción en orina
A	ClNa 0.9%	1	-	-	-	-
		3	-	-	-	-
		6	-	-	-	-
		8	-	-	-	-
		9	-	-	-	-
B	Fluoresceína sódica al 0,1%	11	3	1	60 seg	8 h
		12	3	1	40 seg	12 h
		15	3	1	50 seg	6 h
		16	3	1	40 seg	8 h
		17	3	1	60 seg	8 h
C	Fluoresceína sódica al 0,5%	2	2	3	30 seg	16 h
		4	2	3	30 seg	12 h
		5	3	3	50 seg	14 h
		7	3	2	70 seg	12 h
		10	3	3	30 seg	12 h
D	Fluoresceína sódica al 1%	13	2	3	50 seg	12 h
		14	3	3	60 seg	12 h
		18	3	3	50 seg	12 h
		19	3	3	60 seg	10 h
		20	3	3	70 seg	12 h

Anexo 3: Análisis estadístico no paramétrico de Kruskal Wallis para las cuatro variables del estudio y los cuatro grupos experimentales.

Prueba de Kruskal-Wallis

Rangos			
Variable en estudio	Grupo experimental	N	Rango promedio
Área de tinción	A	5	3,00
	B	5	14,50
	C	5	11,50
	D	5	13,00
	Total	20	
Intensidad de tinción	A	5	3,00
	B	5	8,00
	C	5	15,00
	D	5	16,00
	Total	20	
Tiempo a la máxima tinción del hígado	A	5	3,00
	B	5	12,90
	C	5	10,60
	D	5	15,50
	Total	20	
Tiempo de excreción en orina	A	5	3,00
	B	5	8,90
	C	5	16,50
	D	5	13,60
	Total	20	

Estadísticos de contraste^{a,b}				
	Área de tinción	Intensidad de tinción	Tiempo a la máxima tinción del hígado	Tiempo de excreción en orina
Chi-cuadrado	14,809	18,350	12,877	16,236
Gl	3	3	3	3
Sig. asintót.	,002	,000	,005	,001

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Tratamiento

Anexo 4: Análisis estadístico no paramétrico de Kruskal Wallis para las cuatro variables del estudio y los grupos experimentales B, C y D

Prueba de Kruskal-Wallis

Rangos			
Variable en estudio	Grupo experimental	N	Rango promedio
Area de tinción	B	5	9,50
	C	5	6,50
	D	5	8,00
	Total	15	
Intensidad de tinción	B	5	3,00
	C	5	10,00
	D	5	11,00
	Total	15	
Tiempo a la máxima tinción del hígado	B	5	7,90
	C	5	5,60
	D	5	10,50
	Total	15	
Tiempo de excreción en orina	B	5	3,90
	C	5	11,50
	D	5	8,60
	Total	15	

Estadísticos de contraste^{a,b}				
	Área de tinción	Intensidad de tinción	Tiempo a la máxima tinción del hígado	Tiempo de excreción en orina
Chi-cuadrado	2,333	12,667	3,151	8,726
Gl	2	2	2	2
Sig. asintót.	,311	,002	,207	,013

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: Tratamiento

Anexo 5: Análisis estadístico no paramétrico U de Mann-Whitney para las cuatro variables entre los grupos experimentales B y C

Rangos				
Variable en estudio	Grupo experimental	N	Rango promedio	Suma de rangos
Area de tinción	B	5	6,50	32,50
	C	5	4,50	22,50
	Total	10		
Intensidad de tinción	B	5	3,00	15,00
	C	5	8,00	40,00
	Total	10		
Tiempo a la máxima tinción del hígado	B	5	6,50	32,50
	C	5	4,50	22,50
	Total	10		
Tiempo de excreción en orina	B	5	3,30	16,50
	C	5	7,70	38,50
	Total	10		

Estadísticos de contraste^b				
	Área de tinción	Intensidad de tinción	Tiempo a la máxima tinción del hígado	Tiempo de excreción en orina
U de Mann-Whitney	7,500	,000	7,500	1,500
W de Wilcoxon	22,500	15,000	22,500	16,500
Z	-1,500	-2,887	-1,067	-2,402
Sig. asintót. (bilateral)	,134	,004	,286	,016
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,310 ^a	,008 ^a	,310 ^a	,016 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: Tratamiento

Anexo 6: Análisis estadístico no paramétrico U de Mann-Whitney para las cuatro variables entre los grupos experimentales B y D.

Rangos				
Variable en estudio	Grupo experimental	N	Rango promedio	Suma de rangos
Area de tinción	B	5	6,00	30,00
	D	5	5,00	25,00
	Total	10		
Intensidad de tinción	B	5	3,00	15,00
	D	5	8,00	40,00
	Total	10		
Tiempo a la máxima tinción del hígado	B	5	4,40	22,00
	D	5	6,60	33,00
	Total	10		
Tiempo de excreción en orina	B	5	3,60	18,00
	D	5	7,40	37,00
	Total	10		

Estadísticos de contraste^b				
	Área de tinción	Intensidad de tinción	Tiempo a la máxima tinción del hígado	Tiempo de excreción en orina
U de Mann-Whitney	10,000	,000	7,000	3,000
W de Wilcoxon	25,000	15,000	22,000	18,000
Z	-1,000	-3,000	-1,205	-2,147
Sig. asintót. (bilateral)	,317	,003	,228	,032
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,690 ^a	,008 ^a	,310 ^a	,056 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: Tratamiento

Anexo 7: Análisis estadístico no paramétrico U de Mann-Whitney para las cuatro variables entre los grupos experimentales C y D.

Rangos				
Variable en estudio	Grupo experimental	N	Rango promedio	Suma de rangos
Área de tinción	C	5	5,00	25,00
	D	5	6,00	30,00
	Total	10		
Intensidad de tinción	C	5	5,00	25,00
	D	5	6,00	30,00
	Total	10		
Tiempo a la máxima tinción del hígado	C	5	4,10	20,50
	D	5	6,90	34,50
	Total	10		
Tiempo de excreción en orina	C	5	6,80	34,00
	D	5	4,20	21,00
	Total	10		

Estadísticos de contraste^b				
	Área de tinción	Intensidad de tinción	Tiempo a la máxima tinción del hígado	Tiempo de excreción en orina
U de Mann-Whitney	10,000	10,000	5,500	6,000
W de Wilcoxon	25,000	25,000	20,500	21,000
Z	-,655	-1,000	-1,509	-1,671
Sig. asintót. (bilateral)	,513	,317	,131	,095
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,690 ^a	,690 ^a	,151 ^a	,222 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: Tratamiento